

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**Tolerancia de Aminoácidos y
Lípidos a una Dosis de 3.5 g por
kg de Peso Desde el Primer Día de
Vida en Prematuros**

TESIS DOCTORAL

BÁRBARA GABRIELA CÁRDENAS DEL CASTILLO

Madrid, 2014



Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

JOSÉ QUERO JIMÉNEZ, CATEDRÁTICO DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID y JEFE DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ DE MADRID,

CERTIFICA QUE: Dña. **BÁRBARA GABRIELA CÁRDENAS DEL CASTILLO**, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Nuevo León de Monterrey, México, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado: **“Tolerancia de aminoácidos y lípidos a una dosis de 3.5 g por kg de peso desde el primer día de vida en prematuros”**, estudio original y que considero completamente satisfactorio para ser presentado y defendido como Tesis para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid.

En Madrid a 4 de septiembre de 2014

Fdo.: Prof. Dr. José Quero Jiménez



MANUEL ENRIQUE DE LA O CAVAZOS, JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN, MONTERREY, MÉXICO, y DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

CERTIFICA QUE: Dña. **BÁRBARA GABRIELA CÁRDENAS DEL CASTILLO**, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Nuevo León de Monterrey, México, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado: **“Tolerancia de aminoácidos y lípidos a una dosis de 3.5 g por kg de peso desde el primer día de vida en prematuros”**, estudio original y que considero completamente satisfactorio para ser presentado y defendido como Tesis para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid.

En Madrid a 4 de septiembre de 2014

Fdo.: Prof. Dr. Manuel De La O Cavazos

Agradecimientos:

al Prof. **José Quero Jiménez**, por su generosidad y por sus constantes e imprescindibles sugerencias científicas que han sido fundamentales para la realización de la presente Tesis Doctoral y, más aún, por su apoyo moral y entusiasmo incondicional para hacer posible la terminación de este estudio.

al Dr. med. **Manuel Enrique de la O Cavazos**, Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, por su apoyo científico y humano, tan importante en mi desarrollo como investigadora en Pediatría y también por su constante impulso como director de mi Tesis.

al Prof. **Jesús Argente Oliver**, por todas sus contribuciones científicas imprescindibles en mi formación académica y en la de todos los Profesores de Pediatría que han realizado el Doctorado en la UAM

al Dr. med. **Santos Guzmán López**, Director de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, de la UANL, por facilitarme y animarme en la realización de mi doctorado

al Dr. med. **Isaías Rodríguez Balderrama**, Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, por seguir de cerca la realización de este proyecto; además de contar con su apoyo y paciencia.

al Dr. med. **Valdemar Ábrego Moya**, por ayudarme en las fases iniciales de este proyecto de investigación.

a la Dra. **Inmaculada Santos Álvarez**, por su tiempo, dedicación y consejos que tanto han contribuido en la correcta elaboración, aplicando las normas de edición científica, de este manuscrito.

al Prof. **Javier Regadera**, Tutor del Convenio Internacional de la UANL con la UAM, por sus consejos desde el inicio y su constante interés para facultar el desarrollo y conseguirla terminación de mi Tesis Doctoral.

al **personal del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario** “Dr. José Eleuterio González” de la UANL, por su ayuda administrativa.

Dedicatoria

a mi esposo, ***Héctor***,
por su infinito apoyo y confianza.

a mis hijas, ***Catalina y Carolina***,
que me impulsan a ser cada día mejor.

a mis padres, ***Félix y Ana***,
por su amor incondicional.

a mis hermanos, ***Félix, Ana, Rocío, Rafael y Alicia***,
por creer en mí.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	8
INTRODUCCIÓN	10
Objetivos de la NTP	11
Requerimientos energéticos	13
Requerimientos hídricos	14
Factores que influyen en el estado de hidratación	15
Factores que influyen en las pérdidas insensibles de agua	16
Vías de infusión de la NTP	17
Composición de la NTP	17
Aminoácidos	17
Composición	18
Cisteína y glutamina	19
Glucosa	23
Lípidos	26
Infusión continua de lípidos vs intermitente	27
Distintas variedades	30
Calcio y fósforo	31
Manganeso	33
Oligoelementos	33
Vitaminas	35
La importancia de la NTP en el prematuro	36
Justificación	39
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	41
MATERIAL Y MÉTODOS	43
Diseño metodológico del estudio	44

Definición de variables	47
Tamaño de la muestra	50
Criterios de inclusión	51
Criterios de exclusión	51
Criterios de eliminación	51
Lugar de referencia	51
Método estadístico	53
Definiciones operativas	53
Ética del estudio	54
Anexo 1: Componentes de la NTP	55
Anexo 2: Procedimiento para extracción de muestras sanguíneas por catéter venoso umbilical	57
RESULTADOS	60
Tabla 5. Características clínicas y antropométricas del neonato al ingreso	61
Tabla 6. Género y control prenatal	62
Tabla 7. Morbimortalidad neonatal en la UCIN	63
Tabla 8. Morbilidad materna asociada	64
Tabla 9. Variables de NTP y antropométricas al egreso hospitalario	65
Tabla 10. Pruebas de función hepática y renal al nacimiento	66
Tabla 11. Electrolitos séricos y biometría hemática al nacer	67
Tabla 12. Gasometría venosa al nacimiento	68
Tabla 13. Pruebas de función hepática y renal al tercer día de iniciada la NTP	69
Tabla 14. Electrolitos séricos y biometría hemática al tercer día de iniciada la NTP	70
Tabla 15. Gasometría venosa al tercer día de inicio de NTP	71

Tabla 16. Pruebas de función hepática y renal al séptimo día de iniciada la NTP	72
Tabla 17. Electrolitos séricos y biometría hemática al séptimo día de iniciada la NTP	73
Tabla 18. Gasometría venosa al séptimo día de iniciada la NTP	74
Tabla 19. Pruebas de función hepática y renal al egreso del hospital	75
Tabla 20. Electrolitos séricos y biometría hemática al egreso del hospital ..	76
Tabla 21. Gasometría venosa al egreso del hospital	77
Tabla 22. Comparación de días de estancia hospitalaria en relación con el tipo de NPT utilizada	77
Tabla 23. Relación de pacientes que alcanzaron un peso \geq Percentil 10 al egreso hospitalario y comparación según el tipo de NPT utilizada	78
DISCUSIÓN	79
CONCLUSIONES	90
RESUMEN	92
SUMMARY	95
REFERENCIAS	98

ABREVIATURAS

AA:	amino ácidos
AGL:	ácidos grasos libres
ALA:	ácido alfa-linolénico
ALT:	alanin amino transferasa
AST:	aspartato amino transferasa
BD:	bilirrubina directa
BH:	biometría hemática
BI:	bilirrubina indirecta
BT:	bilirrubina total
BUN:	nitrógeno de la urea en sangre
Ca:	calcio
DBP:	displasia bronco pulmonar
DHL:	deshidrogenasa láctica
DM:	diabetes mellitus
ECN:	enterocolitis necrotizante
ES:	electrolitos séricos
EFAD:	deficiencia de ácidos grasos esenciales
ELBW:	peso extremadamente bajo al nacer
EMH:	enfermedad de membrana hialina
FDA:	administración de drogas y comida
FUM:	fecha de última regla
HDL:	lipoproteína de alta densidad
HIV:	hemorragia Intraventricular

HTA:	hipertensión arterial
IDM:	índice de desarrollo mental de Bayley
IDP:	índice de desarrollo psicomotor
IV:	intravenosa
IVUB:	infección de vías urinarias bajas
LA:	ácido linoléico
LDL:	lipoproteína de baja densidad
LPV:	leucomalacia periventricular
NTP:	nutrición total parenteral
P:	fósforo
PAEG:	peso adecuado para su edad gestacional
PBEG:	peso bajo para su edad gestacional
PFH:	pruebas de función hepática
PGEG:	peso grande para su edad gestacional
PCA:	persistencia del conducto arterioso
PLV:	leucomalacia periventricular
PUFA:	ácidos grasos poliinsaturados
RPM:	ruptura prematura de membranas
ROP:	retinopatía del prematuro
UCIN:	unidad de cuidados intensivos neonatales
UCIREN:	unidad de cuidados intermedios del recién nacido
US:	ultrasonido
VLBW:	peso muy bajo al nacer
VLDL:	lipoproteína de muy baja densidad

INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral total (NTP) en el neonato está fácilmente disponible en muchos hospitales y desempeña un papel esencial en el tratamiento de los recién nacidos prematuros y de término, neonatos enfermos y en crecimiento. La NTP puede ser utilizada como la única fuente de apoyo nutricional para los bebés que no pueden alimentarse o como un complemento de la alimentación enteral.

Los recién nacidos prematuros son una población especialmente vulnerable ya que, de haber permanecido in-útero, su crecimiento corporal y cerebral hubiera sido mayor. El impacto de la desnutrición temprana tiene efectos negativos sobre el desarrollo del sistema nervioso central y el crecimiento.¹⁴⁴

Los componentes de la NTP son proporcionados en base a las tradiciones y protocolos de cada UCIN. La calidad de la NTP y su iniciación temprana son fundamentales para proveer sustratos para un desarrollo neurológico apropiado.

OBJETIVOS DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Cada vez hay más evidencia de que la nutrición inadecuada en las primeras semanas de vida de los bebés prematuros se traduce en la falta de crecimiento, que a menudo es difícil de corregir y puede dar lugar a efectos perjudiciales permanentes.^{29,51,56}

El uso temprano de NTP minimiza la pérdida de peso,^{31,107} mejora el crecimiento y el resultado del desarrollo neurológico, y parece reducir el riesgo de mortalidad y los resultados adversos posteriores, como la enterocolitis necrotizante y la displasia broncopulmonar.^{52,172}

El aumento de la ingesta de proteínas y de energía en la primera semana de vida también se asocia con un mejor resultado del desarrollo neurológico. En un estudio de 148 prematuros sobrevivientes de peso extremadamente bajo al nacer (ELBW), peso al nacer inferior a 1.000 g, el aumento de la ingesta de calorías y

proteínas durante la primera semana de vida se asoció con un aumento en el Índice de Desarrollo Mental de Bayley (IDM) a los 18 meses de edad corregida.¹⁴⁴

Los prematuros nacidos a principios del tercer trimestre del embarazo a menudo tienen restricción en el crecimiento debido a la falta de depósitos de nutrientes intrauterino.⁷⁴

Las condiciones médicas, incluyendo la hipotensión, hipoxia, acidosis, hipotermia, infección y la recuperación de los procedimientos quirúrgicos aumentan las necesidades de energía del metabolismo y por lo tanto las necesidades de nutrientes.

Dado que la nutrición enteral adecuada no se puede establecer en la mayoría de los prematuros de muy bajo peso al nacer (VLBW) en sus primeras semanas, la NTP se inicia para corregir la frecuente restricción del crecimiento en el útero y prevenir la falta de crecimiento posterior.

La NTP para el bebé prematuro incluye lo siguiente:

- Las calorías adecuadas para el gasto de energía y el crecimiento.
- Los hidratos de carbono para prevenir la hipoglucemia y, en combinación con los lípidos, para proporcionar las calorías para satisfacer las necesidades energéticas.
- La ingesta adecuada de proteínas, incluyendo aminoácidos esenciales, para lograr el equilibrio positivo de nitrógeno requerido para el crecimiento.
- Los ácidos grasos para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales y aumentar al máximo la ingesta total de energía no proteica.
- Los nutrientes esenciales, incluyendo minerales (por ejemplo, calcio, magnesio, fósforo), electrolitos, vitaminas y oligoelementos (por ejemplo, yodo, cobre, zinc y selenio), que son necesarios para el crecimiento.

El objetivo de la NTP en los recién nacidos prematuros ha sido el de aproximar la nutrición que habrían recibido si éstos hubieran permanecido en el útero para un crecimiento y desarrollo apropiado.¹⁷⁹

Un avance importante en la investigación de la nutrición neonatal fue la comprensión del impacto favorable de la iniciación temprana en el desarrollo neurocognitivo. A pesar de este hecho, la práctica clínica de proporcionar NTP a menudo se basa en una tradición local y a los criterios o protocolos de cada UCIN, en lugar de basarse en una evidencia experimental.^{109,179}

A pesar de que los fetos reciben nutrición continua de la placenta a través de la vena umbilical, muchos recién nacidos prematuros tienen nutrientes esenciales limitados o incluso ausentes debido a las preocupaciones teóricas y experiencias obtenidas con NTP utilizadas hace varias décadas. La calidad de los componentes de la NTP y su inicio temprano son cruciales para continuar con un crecimiento y desarrollo apropiados.^{109,179}

REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS

Conocer los requerimientos energéticos apropiados para los neonatos es fundamental en la prescripción de NTP. La energía es esencial para el mantenimiento y crecimiento del cuerpo. La tasa metabólica en reposo o basal refleja el gasto de energía necesario para el mantenimiento de los procesos vitales.

La energía es requerida para el metabolismo basal y para el crecimiento. La tasa metabólica en reposo es menor durante la primera semana que a posteriori. Se ha estimado en 40 kcal/kg por día en los recién nacidos alimentados parenteralmente mantenidos en un ambiente térmico neutro, y en 50 kcal/kg/día en las semanas segunda a tercera cuando son alimentados por vía oral. Cada gramo de ganancia de peso, incluyendo la energía almacenada y los costos energéticos de la síntesis, requiere entre 3 y 4.5 kcal. Por lo tanto, una ganancia diaria de peso ideal de 15 g/kg

(que estima el crecimiento diario del feto) requiere un aporte calórico adicional de 45 a 67 kcal/kg por encima de las 50 kcal/día de la tasa metabólica estimada en reposo.¹¹¹

Estos requerimientos energéticos estimados se han calculado en recién nacidos prematuros sanos, en crecimiento, durante las 3 a 4 semanas de edad. Se dispone de información relativamente escasa sobre los requerimientos de energía para los prematuros enfermos y, sobre todo, para los prematuros con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW) durante la vida postnatal temprana. Los prematuros ELBW se cree que tienen sus demandas metabólicas aumentadas debido a su gran proporción de órganos metabólicamente activos, incluyendo el corazón, el hígado, los riñones y el cerebro.¹¹¹

REQUERIMIENTOS HÍDRICOS

El porcentaje de agua corporal total de los fetos disminuye aproximadamente desde un 95%, al inicio del desarrollo de la gestación, hasta un 80%, en el octavo mes de gestación, y un 75% al llegar a término.¹⁴

Durante el primer día después del parto, los recién nacidos a término requieren un mínimo de 60 ml/kg al día para satisfacer las necesidades de líquidos de mantenimiento y hacer frente a las pérdidas insensibles. Conforme el neonato madura, sus necesidades hídricas incrementan gradualmente hasta un total de 120 a 150 ml/kg al día para permitir una mayor carga renal de solutos, la salida de agua de las heces, y el crecimiento.¹⁴

Los recién nacidos prematuros tienen más pérdidas insensibles de agua que los niños a término debido a su gran superficie corporal, la inmadurez de su piel, y el consiguiente aumento de la evaporación. Por lo tanto, las necesidades de líquidos son más altas en el primer día postnatal en 80 a 100 ml/kg al día y requieren un incremento diario de 10 a 20ml/kg hasta un total de 130-160 ml/kg al día.¹⁴

Los líquidos y electrolitos de los recién nacidos en estado crítico continúan siendo un reto en cuidados intensivos. El problema se agrava cuando el recién nacido es de peso muy bajo al nacer (VLBW), pues la cantidad de líquidos apropiados es fundamental en la prevención de la morbilidad y la mortalidad y determinar los requerimientos necesarios puede llegar a ser difícil.¹⁴

El líquido en el feto y el recién nacido se distribuye entre tres compartimentos principales: plasma, líquido intersticial, y líquido celular. La cantidad de líquido en cada uno de estos compartimentos se basa en el peso corporal y cambia del período fetal al neonatal.

Previo al nacimiento, algunos estudios^{70,102} demuestran una reducción en la secreción del líquido pulmonar, probablemente mediado por las catecolaminas, vasopresina o las concentraciones de cortisol.^{15,70,90,117} Durante el trabajo de parto y el nacimiento, el plasma fetal y los volúmenes de sangre cambian.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ESTADO DE HIDRATACIÓN

En general se reconoce que los recién nacidos sanos pierden un promedio del 5 al 10% de su peso corporal durante la primera semana de vida, los bebés prematuros pueden perder aún más. Después del nacimiento, hay una reducción del compartimento del líquido extracelular, seguido por la natriuresis, diuresis, y la pérdida de peso.⁹⁷ El bebé también es oligúrico durante las primeras 24 a 48 h. Sin embargo, a pesar de que la pérdida inicial de sodio parece obligatoria, no es necesario suplementar al bebé con sodio adicional en los primeros días de vida.¹³⁵ Posibles beneficios de este enfoque incluyen un requerimiento de oxígeno disminuido y una menor incidencia de enfermedad pulmonar crónica sin comprometer el crecimiento.^{36,71}

FACTORES QUE INFLUYEN EN LAS PÉRDIDAS INSENSIBLES DE AGUA

La pérdida insensible de agua desempeña un papel importante en los requerimientos de líquidos para neonatos prematuros. Bebés con bajo peso al nacer experimentan una pérdida desproporcionada debido a su relativamente gran área de superficie corporal y la inmadurez de su piel, lo que aumenta las pérdidas por evaporación.^{35,131}

La Tabla 1 enumera los factores que influyen en las pérdidas insensibles de agua.¹¹⁵ La rápida pérdida de agua libre del intersticio produce un compartimento extracelular hiperosmolar caracterizado por hipernatremia y también está acompañada a menudo por la hiperglucemia e hiperkalemia.^{10,11} El espacio intracelular también está afectado y comparte las pérdidas de agua.

Tabla 1. Factores que influyen en las pérdidas insensibles de agua.

Factores que incrementan las pérdidas insensibles de agua	Prematuridad Cuna radiante Fototerapia Pérdida de la continuidad de la piel: onfalocelo, gastrosquisis Taquipnea Medio ambiente no humidificado
Factores que disminuyen las pérdidas insensibles de agua	Piel madura Agentes tópicos: parafina Defectos en la piel cubiertos Medio ambiente humidificado

* Reprinted from: Parish A, Bhatia J. Nutritional considerations in the intensive care unit: neonatal issues. In: Shikora SA MR, Schwartzberg SD editor. *Nutritional Considerations in the Intensive Care Unit 2002*. Iowa: Science, Rationale and Practice. 2002, p.297-309.

Al ser conservadores con la suplementación de sodio, también debe reconocerse que el bebé de muy bajo peso al nacer recibe una enorme carga de

sodio inadvertida.⁹ Las fuentes del sodio adicional incluyen: gluconato de calcio, gentamicina, bicarbonato de sodio, dopamina, dobutamina, heparina y los líquidos intravenosos utilizados para la permeabilidad del catéter. Por otro lado, la hidratación excesiva se ha relacionado a un mayor riesgo de PCA¹³ y una mayor incidencia de DBP.^{142,166}

VÍAS DE INFUSIÓN DE LA NTP

La NTP se puede infundir vía periférica y vía catéter central. La NTP infundida vía periférica se utiliza para ofrecer soporte nutricional por un período corto. La osmolaridad tolerada por vía periférica es de 700-1000 mOsm/L.

La osmolaridad de las soluciones glucosadas puede elevarse de 255-1020mOsm/L con aumento de la concentración de un 5% a un 20%, respectivamente. Generalmente, las concentraciones de glucosa del 12.5% o menores son bien toleradas por vía periférica siempre y cuando no se agreguen otros agentes que pudieran elevarla. La infusión de NTP por vía central es la vía preferida para NTP prolongada.

COMPOSICIÓN DE LA NUTRICIÓN TOTAL PARENTERAL

Aminoácidos

El crecimiento se consigue gracias a un balance nitrogenado positivo y, para ello, se requiere la suplementación adecuada de proteínas y glucosa y una mezcla óptima de aminoácidos esenciales y no esenciales.^{101,180} Sin la ingesta de aminoácidos, el prematuro de muy bajo peso al nacer (VLBW), peso al nacer inferior a 1500 g, pierde alrededor de 1 g/kg al día de proteínas debido al catabolismo proteico en los primeros días después del nacimiento. La administración combinada de aminoácidos en forma temprana y la infusión de glucosa dentro de sus primeras 24 horas de vida reemplaza la pérdida de nitrógeno urinario debido a la degradación de las proteínas.

En los bebés prematuros que reciben nutrición parenteral (NTP), se necesita una ingesta de aminoácidos de 3.5-4 g/kg al día para satisfacer la tasa de crecimiento intrauterina.^{91,105,134} La revisión de la literatura indica que una ingesta ≥ 4 g/kg al día es tolerada sin efectos adversos y se asocia con menores tasas de displasia broncopulmonar, en comparación con la ingesta de 3 g/kg al día.¹²²

Estudios posteriores no han podido demostrar una mejora en el crecimiento con alto aporte de aminoácidos (3.5-4 g/kg al día) en comparación con bajo aporte (2.5 a 3 g/kg al día).^{26,32,149} En uno de los ensayos, no hubo ninguna diferencia en las escalas de Bayley y en las puntuaciones del desarrollo a los dos años de edad.²⁶ No obstante, la ingesta superior de aminoácidos fue bien tolerada en todos los ensayos, aunque se asoció con una mayor concentración de nitrógeno de urea en sangre. Otro estudio demostró un mejor control de la glucemia en el grupo asignado a una ingesta de aminoácidos superior.²⁶

De otra parte, diferentes estudios muestran que el consumo alto de aminoácidos está asociado con un mejor balance de nitrógeno y los mejores resultados del desarrollo sin ningún efecto adverso sobre la tolerancia.^{144,156}

Además, hay que tener en cuenta tanto el nitrógeno como el aporte de energía con el fin de optimizar un balance positivo de nitrógeno, ya que la retención de nitrógeno se eleva a medida que aumenta el ingreso energético de 50 a 90 kcal/kg al día.^{119,180}

Composición

Los aminoácidos esenciales en la NTP incluyen isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. En el bebé prematuro, otros aminoácidos pueden ser condicionalmente esenciales porque el bebé prematuro tiene una capacidad limitada para sintetizarlos, estos incluyen: cisteína, glutamina, glicina, histidina, taurina y tirosina.¹⁰⁵

La mezcla ideal de aminoácidos para la NTP en niños prematuros es desconocida. Se han diseñado soluciones de aminoácidos para cumplir los requisitos de proteína de los bebés prematuros en base a la composición de la leche materna. Estas soluciones, cuando se comparan con las fórmulas de aminoácidos estándar originalmente diseñados para adultos, producen un patrón de aminoácidos en plasma más equilibrado,^{75,77,78,105} y un aumento de la ganancia de peso y la retención neta de nitrógeno.⁷⁸

Las diferentes preparaciones de aminoácidos disponibles para la administración de NTP en los bebés prematuros varían en su concentración de proteínas (40%-53%) y en su composición de aminoácidos específicos. Por ejemplo, tirosina y cisteína no están presentes en todas las preparaciones por dificultades en la solubilidad.^{105,129,165} La taurina y el ácido glutámico tampoco están presentes en todas las soluciones.^{105,175}

Cisteína y Glutamina

Se ha propuesto que los suplementos de cisteína y glutamina mejoran los resultados del paciente.

Un posible mecanismo es que la suplementación de estos dos aminoácidos mejora la síntesis de glutatión.^{41,167} El glutatión es un importante antioxidante intracelular y su función principal es proteger las células del daño de los radicales libres (por ejemplo, peróxidos). El hígado sintetiza glutatión a partir de cisteína, glutamina y glicina.

En un meta-análisis, la administración de suplementos de cisteína se asoció con un mejor equilibrio de nitrógeno, una observación clásica para un aminoácido esencial, pero la suplementación en la primera semana de vida no afectó significativamente el crecimiento.¹⁴¹ En un ensayo posterior que asignó aleatoriamente suplemento estándar (45 mg/kg al día) y altas dosis de cisteína (81 mg/kg al día) para los niños de VLBW que reciben NTP, no hubo diferencias en la

concentración de glutatión y en su síntesis o en los niveles plasmáticos de cistina entre los dos grupos.¹⁵⁰ Por lo tanto, la suplementación adicional de cisteína no parece ser necesaria, ya que la síntesis de glutatión puede ocurrir con dosis más bajas de cisteína proporcionadas por la solución de aminoácidos estándar. La suplementación de cisteína disminuye el pH de la mezcla, que sirve para aumentar la solubilidad del calcio y el fósforo.⁴⁸

En dos revisiones de la literatura, la adición de glutamina a la concentración de NTP estándar de aminoácidos no añadió ningún beneficio clínico importante:

En la primera revisión, la administración de suplementos de glutamina a la nutrición parenteral estándar no mejoró la retención de proteínas o el aumento de peso, y no redujo el riesgo de mortalidad o sepsis de aparición tardía en prematuros con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW).¹²⁰

En una revisión posterior, la suplementación de glutamina parenteral no tuvo efecto en la mortalidad, la incidencia de sepsis tardía o la enterocolitis necrotizante, la ganancia de peso, el tiempo en alcanzar la nutrición enteral total o la duración de la estancia hospitalaria.¹⁶⁰

Sin embargo, actualmente se suplementan algunas soluciones de NTP con cisteína a la espera de más pruebas antes de la administración de suplementos de NTP con glutamina.

Las soluciones de aminoácidos (AA) intravenosos que se utilizaban anteriormente se basaban en los hidrolizados de caseína. Las soluciones actuales de AA tienen elevados rangos de AA esenciales y no esenciales, lo que lleva a la producción endógena de concentraciones más altas de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina.⁷² A pesar de grandes esfuerzos para crear preparaciones de AA óptimas, las concentraciones de AA en plasma, en los lactantes que reciben soluciones intravenosas, todavía son reducidas en comparación con los bebés

alimentados con leche materna.¹⁶² Esto es en parte debido a la mala solubilidad y/o estabilidad de los diversos AA por vía intravenosa (por ejemplo, la glutamina, tirosina y cisteína).¹⁶² La cisteína es a menudo considerada como un AA semi-esencial en el período neonatal y, por lo tanto, se añade rutinariamente a los preparados de AA para eludir una baja síntesis de cisteína, bajas concentraciones en plasma y, por consiguiente, una síntesis proteica alterada.¹⁶⁵ La cisteína es un sustrato importante para el glutatión, un tripéptido (ácido glutámico / cisteína / glicina) antioxidante, y es fundamental para mantener el potencial redox y la homeostasis del calcio.¹⁶⁵ Debido a la baja solubilidad de la cisteína, añadirla en la solución de AA es técnicamente difícil, por lo que se añade típicamente al final, a una dosis de 30 a 40 mg/g de AA. La cisteína también disminuye el pH de las soluciones de AA y reduce la precipitación del calcio y del fósforo.⁵⁹ Los requerimientos de proteínas de los fetos a las 24-25 semanas, de 27-28 semanas, y 30-32 semanas de gestación se han estimado en 4.0, 3.6 y 3.3 g/kg al día, respectivamente.^{5,66} La Infusión de AA con la glucosa ya en el primer día después del parto disminuye el catabolismo de proteínas y aumenta la acumulación neta de proteínas.^{154,161} Por lo tanto, la reducción del número de horas que los niños reciben la nutrición subóptima (sin AA) se ha destacado recientemente como un objetivo importante de la terapia intensiva neonatal.^{154,161,177} El propósito de la suplementación precoz de AA es proporcionar a los recién nacidos prematuros un sustrato que promueva la deposición de proteínas adecuada para la producción de energía y el crecimiento fetal.¹⁶¹ Para la mayoría de los recién nacidos prematuros, la inyección intravenosa de 1.0 a 1.5 g/kg al día de AA junto con la glucosa previene el catabolismo proteico.¹⁷⁷ Cuando la ingesta de energía no proteica es de 80 a 85 kcal/kg al día y la ingesta de AA es 2.7 a 3.5 g/kg al día, la retención de nitrógeno y el crecimiento real podría aproximarse a la tasa intrauterina.¹⁵¹ Los estudios recientes han cuestionado la práctica anterior de partir de 0.5 a 1 g/kg al día de AA e ir avanzando gradualmente la tasa de infusión de AA.^{92,132,151,154,161,177} En un estudio retrospectivo, Valentine *et al.*¹⁶¹ sugieren que la provisión de 3 g/kg al día de AA

dentro de las primeras 24 horas de vida en pretérminos de muy bajo peso al nacer (VLBW) es segura y se asocia con una mejor ganancia de peso y una menor duración de la administración de la NTP. Pretérminos con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW) pueden requerir hasta 4 g/kg al día de AA intravenosa para mantener las reservas y promover el crecimiento. Es necesaria más investigación para establecer los requerimientos óptimos de AA en los bebés en estado crítico y en los que tienen sepsis, disfunción renal y hepática.¹⁷⁷

Las principales preocupaciones sobre el inicio temprano y agresivo de AA, especialmente a los pretérminos de ELBW, son el desarrollo de azoemia, hiperamonemia y acidosis metabólica. Estas complicaciones se registraron usando preparaciones de AA anteriores y rara vez se producen estas complicaciones con las soluciones cristalinas actuales. El nitrógeno de urea en sangre (BUN) representa la compleja interacción entre el estado de hidratación, la función renal, la calidad y la cantidad de energía y el grado de enfermedad.^{125,126,130} El aumento de los valores de BUN no son sólo un reflejo de la intolerancia del niño ELBW a la infusión de AA,^{125,126,130} sino que, de hecho, los estudios de oxidación fetal de AA sugieren que el aumento de BUN refleja la utilización de AA apropiada, tanto para la energía como para la producción de la masa magra. Además, la acidosis metabólica durante la primera semana después del parto se produce con independencia de la duración y la cantidad de AA.¹²⁵ La acidosis metabólica en los neonatos con VLBW puede ser causada por varios factores (por ejemplo, defectos de la acidificación urinaria, enfermedad aguda, hipotensión y mala perfusión) y no puede atribuirse únicamente a la administración de AA.¹³⁰ La exposición prolongada a soluciones intravenosas de AA contribuye al desarrollo de colestasis asociada a la NTP.²⁵

Glucosa

La glucosa es la fuente de hidratos de carbono utilizada en la nutrición parenteral (NTP). En el recién nacido prematuro, la regulación de la glucosa puede ser un reto con el paciente en riesgo de episodios de hipo e hiperglucemia.

Poco después del nacimiento, la glucosa exógena es a menudo necesaria hasta que el niño puede empezar a movilizar las reservas de glucógeno y producir glucosa. Las tasas de infusión de glucosa altas (aproximadamente 5 a 8 mg/kg por minuto) puede ser necesaria en el recién nacido prematuro para prevenir la hipoglucemia por lo siguiente:

- La glucosa es el principal sustrato energético para el cerebro, que supone una mayor proporción del peso corporal en los recién nacidos prematuros, en comparación con los recién nacidos a término y niños mayores. Esto resulta en una necesidad de glucosa mayor en los lactantes prematuros.
- Las reservas de grasa disminuidas reducen la gluconeogénesis.
- El mayor gasto energético debido a las complicaciones de la prematuridad, como dificultad respiratoria e hipotermia.

Aunque la definición de hipoglucemia neonatal sigue siendo controvertida, evaluamos y tratamos a los recién nacidos con una concentración de glucosa en plasma de menos de 45 mg/dL (2.5 mmol/L) en las primeras 24 horas después del nacimiento y después; muchos clínicos utilizan un umbral de concentración de menos de 50 mg/dl (2.8 mmol/L).¹³³

Los prematuros con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW), peso al nacer inferior a 1000 g, son particularmente susceptibles a la hiperglucemia, especialmente en los primeros días de vida. Entre las razones propuestas para esta complicación se incluyen las siguientes:

- La secreción de insulina es ineficaz.
- Aumento en la resistencia a la insulina a nivel hepático y periférico.
- Disminución de transportadores intracelulares de glucosa.
- Elevación de catecolaminas y glucocorticoides, que alteran el metabolismo de la glucosa mediante la estimulación de la producción de glucosa y la limitación de la utilización de glucosa.
- La ausencia de nutrición enteral, que estimula la secreción de insulina.
- Provisión de alto consumo de glucosa.

El inicio temprano de aminoácidos y la infusión de lípidos en niños de ELBW es otra estrategia alternativa para evitar la hiperglucemia, ya que contribuyen sustratos para la gluconeogénesis, teniendo en cuenta las tasas de infusión de glucosa más bajas, lo que reduce el riesgo potencial de hiperglucemia.¹⁴⁸

En el prematuro ELBW, se puede iniciar la infusión de glucosa a 4 mg/kg por minuto, y avanzarla diariamente o según la tolerancia, por 1 a 2 mg/kg por minuto hasta un máximo de 12 mg/kg por minuto. No se necesita una velocidad de infusión de glucosa por encima de 12 mg/kg por minuto a menos que existan las condiciones subyacentes, como la hiperinsulinemia.

Si un bebé ELBW desarrolla hiperglucemia, y las tasas de infusión de glucosa se han reducido al mínimo, a menudo se ofrece la terapia con insulina. Las tasas de infusión de insulina deben hacer sospechar que el bebé puede verse seriamente limitado en su capacidad para utilizar la glucosa, como es el caso a raíz de una hemorragia intraventricular severa.¹³³

La glucosa se transporta a través de la placenta por difusión facilitada y es el sustrato principal de energía para el feto. La forma de almacenamiento primaria de la glucosa es el glucógeno, que sólo se produce durante el tercer trimestre. La glucosa es la principal fuente de energía para el cerebro neonatal y es de suma importancia

para los bebés prematuros que, además de tener las reservas de glucógeno limitadas, también tienen órganos metabólicamente activos.⁷² La producción de glucosa endógena varía con la edad y se estimó en 8 mg/kg por minuto en recién nacidos a término y 6 mg/kg por minuto en recién nacidos prematuros.^{87,147} Estas tasas de producción proporcionan un punto de partida apropiado para las tasas de infusión de glucosa en NTP para recién nacidos a término y prematuros. La tasa superior de administración de glucosa es dictada por la capacidad oxidativa de la glucosa para producir la máxima energía y depósitos de glucógeno. Cuando la glucosa se da en exceso, se convierte en lípidos a través de la lipogénesis. Esta conversión es ineficiente, aumenta el gasto de energía, y puede tener consecuencias clínicas adicionales a través de la producción -en aumento- de dióxido de carbono y esto llevar a exacerbar la enfermedad pulmonar.^{60,87,110} La capacidad máxima de la oxidación de la glucosa es de 12 mg/kg por minuto en los recién nacidos a término y los bebés prematuros que reciben NTP a largo plazo⁸⁶ y, por lo general, no debe superar esta concentración. La edad gestacional y el estado clínico modifican la capacidad oxidativa de la glucosa. Por ejemplo, se ha estimado en 7 mg/kg por minuto en neonatos prematuros durante las primeras 2 semanas de vida.¹³³

El mínimo de glucosa en sangre que se recomienda es de 45 mg/dL (2.5 mmol/L).¹⁶² A pesar de la limitada capacidad de almacenamiento de glucógeno, los ELBW a menudo experimentan episodios de hiperglucemia durante los primeros días después del parto. Esto puede ser debido a los aumentos repentinos en la producción de glucosa causada por los aumentos relacionados con el nacimiento, la presencia de niveles elevados de catecolaminas, posiblemente agravado por un suministro exógeno de catecolaminas y fármacos inotrópicos, una disminución de la producción endógena de insulina y un aumento en la resistencia a la insulina a nivel periférico y hepático.⁷² Además, los niños de ELBW a menudo no logran suprimir completamente la producción de glucosa endógena en respuesta a un suministro exógeno de glucosa en la NTP.¹⁹ Aunque no existe un consenso para definir la hiperglucemia,

especialmente en niños de ELBW, un rango sugerido puede ser de 150 a 220 mg/dl (8.3 a 12.2 mmol/L).¹⁹

La principal preocupación de la hiperglucemia en neonatos es su asociación con la muerte, hospitalización prolongada, hemorragia intraventricular grados 3 y 4, enterocolitis necrotizante y sepsis bacteriana y fúngica de inicio tardío.¹⁹ La suplementación de AA en el primer día después del parto parece estabilizar las concentraciones altas de glucosa en la sangre al estimular la secreción de insulina endógena.⁷² Otras intervenciones en la hiperglucemia incluyen la reducción de la tasa de infusión de glucosa o el tratamiento con insulina intravenosa.¹⁹ Cabe señalar que en una revisión Cochrane, donde se evalúan estas dos estrategias para el tratamiento de la hiperglucemia, no se encontraron diferencias en la muerte o la morbilidad grave.¹⁹

También hay una preocupación por el posible riesgo de acidosis láctica en los niños que reciben infusiones altas de insulina y glucosa.⁷² Debido a que la seguridad de la terapia de insulina y su impacto en la morbilidad no se han establecido, el consenso en la literatura apunta hacia la disminución de la infusión de glucosa a aproximadamente 4 mg/kg por minuto, y reservar el uso de insulina para lactantes cuyas concentraciones de glucosa en sangre son superiores a 250 mg/dl (13,9 mmol/L).

Lípidos

La administración intravenosa de lípidos proporciona ácidos grasos esenciales (es decir, los ácidos linoleico y linolénico) que no pueden ser sintetizados por los seres humanos, y es una importante fuente de energía no proteica. Se requieren pequeñas cantidades de ácidos grasos esenciales (aproximadamente el 4% de la ingesta calórica o 0.5 g/kg al día) para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales. Sin suplementación, las manifestaciones clínicas de la deficiencia de

ácidos grasos (tales como dermatitis, trombocitopenia y aumento de la probabilidad de infección y retraso del crecimiento) se ponen de manifiesto hacia el final de la primera semana después del nacimiento.¹³³

Las emulsiones de grasa intravenosa utilizadas en los bebés prematuros contienen diferentes combinaciones de aceites de soja, cártamo o pescado, con glicerina y fosfolípidos de yema de huevo como emulsionantes añadidos. Cuando se les da ya en la nutrición parenteral (NTP), los lípidos intravenosos previenen la deficiencia de ácidos grasos esenciales, proporcionan la energía necesaria para la cicatrización de los tejidos y el crecimiento, y equilibran la distribución de las calorías no proteicas.^{61,67}

Estas fórmulas se han dado a los bebés prematuros que han estado gravemente enfermos en el primer día de vida sin efectos negativos a corto plazo.⁶³ En una revisión, no se encontraron diferencias en el crecimiento, el riesgo de enfermedad pulmonar y la morbilidad y la mortalidad global entre el inicio temprano (definido como ≤ 5 días después del nacimiento y el inicio tardío de administración de lípidos.¹³⁷

Infusión Continua de Lípidos vs Intermitente

La infusión de lípidos puede ser realizada de forma continua o intermitente. En el bebé prematuro, la infusión intermitente (administrada durante menos de 24 horas) parece producir concentraciones de triglicéridos en suero más altas y más variables que la infusión continua (durante un intervalo de 24 horas), ambos administrados a la misma dosis de lípidos.⁸⁸ Existen estudios en adultos donde altas dosis de lípidos en bolo dan como resultado concentraciones de triglicéridos en suero marcadamente elevadas (>300 mg/dl [4 mmol/l]) que pueden tener efectos deletéreos sobre la función pulmonar.⁶⁵ Observaciones similares se presentan en los recién nacidos prematuros que reciben grandes dosis de lípidos en bolo.¹¹⁶ Como

resultado de esto, en nuestra institución, se utilizan los lípidos en infusión continua como la administración de rutina para 24 horas.^{24,88,143}

Las emulsiones de lípidos son componentes especialmente importantes de NTP neonatal porque proporcionan una fuente de energía que tiene una baja osmolaridad y alto contenido de energía por unidad de volumen.¹³⁶ Las emulsiones grasas intravenosas actualmente disponibles en los Estados Unidos son 10% (1.1 kcal/ml) o 20% (2 kcal/ml) de emulsiones a base de aceite de soja o soja/cártamo.¹³⁶ La emulsión 10% por lo general no se utiliza porque contiene altas cantidades de fosfolípidos que pueden contribuir a la hiper-fosfolipidemia y posterior hipercolesterolemia.¹⁶²

Es crucial proporcionar un mínimo de 0.5 a 1.0 g/kg al día de lípidos para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales (EFAD), que puede desarrollarse en bebés prematuros durante la primera semana de vida y tan temprano como en el segundo día después del nacimiento.^{83,92,136,162} Los ácidos grasos esenciales tienen dobles enlaces en las posiciones ω -6 y ω -3 y no pueden ser sintetizados endógenamente por los seres humanos.⁸³ Por lo tanto, específicamente los ácidos grasos ω -6 y ω -3, o sus precursores con dobles enlaces en estas posiciones (es decir, ácido linoleico [LA, 18:02 ω -6] y ácido alfa-linolénico [ALA, 18:03 ω -3]), deben ser proporcionados en la NTP.⁵ LA y ALA tienen un papel crítico en el desarrollo del cerebro postnatal. La EFAD se asocia con un crecimiento pobre, lesiones escamosas en la piel y anomalías visuales y neurológicas, observadas en los lactantes que se han mantenido durante varias semanas en PN sin ácidos grasos esenciales.

Debido a que los lípidos son la fuente principal de suministro de energía en NTP, la ingesta de lípidos inadecuada puede llevar a la desnutrición calórica y proteólisis.^{6,8} A pesar de que ha sido una práctica común aumentar la ingesta de lípidos gradualmente durante varios días en los neonatos prematuros que requieren NTP, no existe argumento científicamente válido de por qué estos recién nacidos debieran

recibir de 2-3 g/kg/día de AA y 2-3 g/kg/día de lípidos inmediatamente después del nacimiento. De hecho, se ha demostrado que el suministro de 3.5 g/kg al día de AA y 3 g/kg al día de lípidos dentro de las primeras 24 horas de vida en prematuros VLBW es bien tolerado y sin efectos adversos.⁸² Además, a pesar de las fobias acerca de comenzar lípidos tempranos, un meta-análisis de Cochrane informó que no hubo aumento en el riesgo de enterocolitis necrotizante, sepsis, trombocitopenia, o ictericia significativa o aumento de la duración de la ventilación cuando los lípidos se introducen de forma temprana (<12 horas) versus tardía (≥6 días).¹³⁷

Por otra parte, varios investigadores han demostrado que los lactantes tratados con las prácticas "tradicionales" de la administración de suplementos de proteína restringida y suministro de energía limitada durante el período postnatal inmediato conllevan una restricción del crecimiento posnatal en forma significativa y pobres resultados en su desarrollo neurológico.^{53,103,144}

Ehrenkranz *et al.*⁵³ demostraron que el aumento de la velocidad de crecimiento de los recién nacidos de ELBW (presumiblemente debido a una mejor ingesta de nutrientes) ejerce una importante influencia positiva en los resultados del desarrollo neurológico y crecimiento a los 18-22 meses de edad corregida. Además, los bebés prematuros que habían aumentado el aporte energético durante la primera semana después del parto han demostrado tener un aumento de 4.6 puntos en el Índice de Desarrollo Mental Bayley por cada período adicional de 10 kcal/kg al día que recibieron.¹⁴⁴ No obstante, los datos que muestran los beneficios específicos de la iniciación temprana de lípidos son limitados, a pesar de que la suplementación temprana agresiva no se ha asociado con efectos adversos.

Se estima que los lípidos pueden iniciarse temprano en el primer día después del nacimiento, a dosis de más de 1 a 2 g/kg al día para incrementar el suministro de energía y mejorar el crecimiento a largo plazo y el desarrollo neurológico.

La dosis máxima de lípidos se determina por la habilidad de un niño para metabolizar emulsiones grasas.¹³⁶ La lipoproteína lipasa en el endotelio capilar de los tejidos extrahepáticos, la lipasa hepática en el endotelio de los capilares hepáticos, y la colesterol aciltransferasa de lecitina son las tres enzimas que determinan la velocidad de eliminación de lípidos NTP.²³ Aunque altas dosis de heparina pueden estimular la actividad de la lipoproteína lipasa, la infusión de heparina no mejora la utilización de lípidos intravenosos, ya que también causa un aumento de los ácidos grasos libres (AGL) más allá de la capacidad de eliminación del neonato.¹¹⁸ Los lípidos por vía intravenosa deben ser infundidos en ≥ 24 horas para mejorar su eliminación.¹⁶¹ Cuando la infusión de lípidos es superior a su hidrólisis, aumentan las concentraciones de triglicéridos en plasma y ácidos grasos libres. Aunque no hay un consenso claro en la literatura, las recomendaciones actuales para las concentraciones de triglicéridos plasmáticas máximas oscilan entre 150 mg/dl y 250 mg/dl.^{72,92,136,161}

Algunos medicamentos y condiciones médicas llevan a concentraciones elevadas de triglicéridos en suero.¹³⁶ La anfotericina B liposomal contiene una emulsión grasa, esteroides e hidrocortisona, que pueden conducir a un aumento transitorio en las concentraciones de triglicéridos.¹³⁶

La carnitina facilita el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial, poniéndolos a disposición de la beta-oxidación;¹¹⁸ sin embargo, los estudios que evalúan los suplementos de carnitina en recién nacidos y niño, han arrojado resultados controvertidos.

Distintas Variedades

Las emulsiones grasas intravenosas usadas en los Estados Unidos se componen de aceite de soja o una combinación de cártamo y aceite de soja y son ricos en ácidos

grasos proinflamatorios ω -6.¹⁰⁴ Muchos médicos creen que el alto contenido en ω -6 de estas emulsiones grasas contribuye a la colestasis asociada a la NTP.³⁸

Otra emulsión de grasa preparada a partir de aceites de pescado que no ha sido aprobada para su uso en los Estados Unidos se ha demostrado que puede invertir la colestasis en lactantes, hasta seis veces más rápido que en los que recibieron emulsiones a base de soja, probablemente debido a que esta emulsión contiene ω -3, ácido graso que tiene propiedades anti-inflamatorias.^{38,124} Además, el uso de la emulsión de aceite de pescado no está asociado con hipertrigliceridemia, coagulopatía o EFAD.^{38,124} Actualmente, esta emulsión no ha sido aprobada por la FDA (administración de comidas y drogas).

CALCIO (Ca) y FÓSFORO (P)

Aunque no existe un consenso sobre los requisitos parenterales óptimos para Ca y P, la tasa de almacenamiento en el tercer trimestre es de 3.5 mmol/kg al día (140 mg/kg al día) para el calcio y 2.4 mmol/kg al día (75 mg/kg al día) para el fósforo.

La mayor tasa de almacenamiento fetal ocurre en el tercer trimestre de la gestación, donde tiene lugar más del 80% de la mineralización ósea.⁶⁶ Por lo tanto, el objetivo de la NTP en niños prematuros es lograr las tasas intrauterinas de mineralización ósea; los recién nacidos prematuros que carecen de parte o la totalidad del tercer trimestre del feto están en mayor riesgo de osteopenia.^{66,92,162} Desafortunadamente, debido al retraso en el establecimiento de la alimentación enteral completa, una prolongada NTP, y el uso crónico de ciertos medicamentos (diuréticos y corticoesteroides) que aumentan la excreción mineral, llegar a cumplir con este objetivo es a menudo muy difícil.⁶⁶

De otra parte, la capacidad de proporcionar a los recién nacidos las cantidades recomendadas de Ca y P se ha limitado por su precipitación en la solución NTP.^{79,114} Las solubilidades del Ca y del P se ven afectadas por el pH, la temperatura, las

concentraciones de Ca y P producto de AA, emulsiones de lípidos, dextrosa, y la concentración de magnesio. Otro componente muy importante en la compatibilidad del Ca con el P ha sido el tipo de sales de fosfato usado. El fosfato orgánico, que se utiliza en Europa y Canadá, tiene una compatibilidad muy superior con las sales de Ca que el fosfato inorgánico, aprobado para su uso en los Estados Unidos.^{79,114} El fosfato orgánico consiste en un grupo de fosfato unido a una molécula orgánica, tal como glicerol, glucosa o fructosa. El grupo fosfato, por lo tanto, no puede ser totalmente ionizado y está mucho menos disponible para interactuar con el Ca. Además, los fosfatos orgánicos son bien tolerados sin una toxicidad significativa.⁷⁹

En los Estados Unidos, el fósforo es típicamente suplementado como fosfato de sodio, un componente contaminado por aluminio. En las directrices de la FDA para especificar en los componentes de la NTP el contenido de aluminio, se recomienda que aporten menos de 4 a 5 µg/kg al día.⁴⁶ La sobreexposición de aluminio puede causar anemia microcítica-hipocrómica, neurotoxicidad y enfermedad ósea metabólica en la que los bebés expuestos crónicamente al aluminio parenteral han reducido la masa ósea en la columna lumbar y en la cadera durante la adolescencia.^{46,58} Un método para reducir la ingesta de aluminio es el uso de fosfato de sodio (9.5 mg de aluminio/mmol) en lugar de fosfato de potasio (24 mg de aluminio/mmol).

El Ca en la NTP se proporciona típicamente en forma de gluconato de Ca, una opción más segura que el cloruro de calcio.¹¹⁴ La sal de gluconato de calcio, compuesta por 12 carbonos orgánicos, está sólo parcialmente ionizada en soluciones acuosas, y el grado de su disociación disminuye a medida que la concentración aumenta.¹¹⁴ Esta disminución en la disponibilidad de iones de Ca libremente disociados es suficiente para reducir el potencial para la precipitación con iones fosfato.

Manganeso

Ninguna de las preparaciones combinadas de oligoelementos neonatales satisfacen las necesidades de cada edad gestacional o postnatal o condición clínica y el contenido de manganeso puede ser hasta cinco veces la dosis recomendada en las preparaciones combinadas disponibles en la actualidad.⁶⁶

La neurotoxicidad del manganeso es una preocupación especial en neonatos⁹² debido a que el elemento se puede depositar en los ganglios basales.⁵⁷ La ingesta excesiva de manganeso por vía parenteral también puede inducir la enfermedad hepática asociada a la NTP.⁵⁷ Por lo tanto, en la actualidad, se deben utilizar elementos traza individuales en NTP neonatal en lugar de productos de combinación.

Oligoelementos

El depósito de elementos traza se desarrolla principalmente en el último trimestre del embarazo. Como resultado, los bebés prematuros corren el riesgo de deficiencia de estos nutrientes a causa de sus reservas corporales bajas y aumento de las necesidades para el crecimiento.

El cálculo de las necesidades de ingesta diaria de oligoelementos se basa en el peso al nacer y la tasa de depósito intrauterina.^{64,181}

Los únicos elementos traza recomendados en la NTP al primer día son el zinc y el selenio.^{37,64} Los otros elementos traza no son necesarios hasta después de dos semanas de edad.

El hierro, otro elemento traza, no es necesario en las primeras semanas después del nacimiento y no se añade rutinariamente a NTP.

La Tabla 2 muestra la cantidad necesaria de ciertos oligoelementos; ésta es dependiente del peso del neonato.

Tabla 2. Cantidad necesaria de oligoelementos atendiendo al peso del neonato.

Oligoelementos	Peso al nacer $\leq 2,5$ kg (mcg/kg)	Peso al nacer $> 2,5$ kg (mcg/kg)
Zinc	400	250
Cobre	20	10
Selenio	2	2.5
Manganeso	1	1.5
Cromo	0.4	0.1

Se pueden necesitar mayores cantidades de zinc en niños con pérdidas intestinales, como diarrea, o una cirugía intestinal o enfermedad (por ejemplo, la enterocolitis necrotizante).

Debido a que el cobre y el manganeso son excretados en la bilis, la ingesta de estos elementos debe ser reducida en pacientes con deterioro de la excreción de bilis, lo que ocurre en los síndromes de colestasis.⁶⁴ En estos pacientes, se reduce la frecuencia de administración de cobre y manganeso a dos veces por semana.

El selenio se excreta por vía renal y su consumo debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal.

Las soluciones de elementos traza pediátricos comúnmente añadidos a NTP contienen zinc, cobre, manganeso y cromo. El selenio, un componente de la glutatión peroxidasa, se debe agregar como un suplemento.^{89,96,163}

Preparaciones de minerales traza están disponibles comercialmente como agentes únicos o como productos combinados. Los elementos traza actualmente recomendados para NTP neonatal son zinc, cobre, manganeso, cromo, selenio y molibdeno.

El momento óptimo para iniciar la suplementación de elementos traza no se conoce con certeza, pues poco se ha estudiado en este tema, la mayoría de los neonatólogos empiezan la suplementación en los primeros días después del nacimiento⁶⁶ y los proporcionan diariamente en NTP.

Vitaminas

Las vitaminas son sustancias orgánicas que no pueden ser sintetizadas por los seres humanos. Se dividen en vitaminas solubles en agua y solubles en grasa.

Los prematuros necesitan mayores cantidades de algunas vitaminas en comparación con los neonatos a término a causa del aumento de las necesidades de crecimiento o por mayores pérdidas. Sin embargo, no hay productos que estén diseñados para satisfacer específicamente las necesidades de los bebés prematuros. Las fórmulas pediátricas de vitaminas que se utilizan en la actualidad no proporcionan suficientes cantidades de todas las vitaminas para mantener las concentraciones de vitamina normales recomendadas en niños prematuros. En particular, las fórmulas de multivitaminas proporcionan cantidades insuficientes de vitamina A y, tal vez, cantidades excesivas de ácido ascórbico (vitamina C) y riboflavina (vitamina B2). Mientras que no se desarrolle una solución de vitaminas específica para el prematuro, seguiremos utilizando una cantidad modificada de la preparación pediátrica a partir del 1er día de su nacimiento. Con el uso de este régimen pueden alcanzarse, por lo general, niveles fisiológicos de las vitaminas A y E en el recién nacido prematuro.

Aunque el momento óptimo para comenzar la suplementación de vitaminas en la NTP es desconocida, la mayoría de los neonatólogos las administran dentro de los primeros días desde el nacimiento y las proporcionan a diario. Los recién nacidos prematuros están especialmente en riesgo de deficiencia de vitamina A, debido a sus pobres depósitos de vitaminas y su mayor necesidad de un rápido crecimiento.⁶⁶

LA IMPORTANCIA DE LA NTP EN EL PREMATURO

El prematuro con peso muy bajo al nacer (VLBW) nace en un momento de rápido crecimiento cerebral y corporal intrauterino. En esta población de neonatos, su almacén de energía endógena es limitado, y el rápido establecimiento de la nutrición postnatal es esencial para proporcionar una administración continua de nutrición.^{16,33,76}

Los neonatos con VLBW que reciben sólo su aporte calórico a través de glucosa, experimentan una pérdida proteica de 0.5 a 1 g/kg/día. Un déficit de proteínas o una administración deficiente de aminoácidos durante un período prolongado puede causar retraso en el crecimiento y una mayor morbilidad en neonatos con VLBW.^{4,128,164} La alimentación parenteral con AA desde el nacimiento puede ser una solución si lo que se pretende evitar es un balance nitrogenado negativo temprano.

Estudios en animales y humanos han demostrado que los períodos de desnutrición pueden dar lugar a déficits irreversibles en el crecimiento cerebral.⁴³ Lucas *et al.* han demostrado que las primeras semanas de vida es un período crítico para el desarrollo neurológico en recién nacidos de VLBW, durante el cual la desnutrición tiene efectos negativos muy importantes.^{74,98}

Es una práctica común en los recién nacidos prematuros que requieren apoyo nutricional, iniciar éste gradualmente en forma de nutrición parenteral durante un período de varios días. Durante el período postnatal inmediato es donde se necesita una nutrición óptima.^{63,132}

A pesar de que ya existen estudios que comprueban que las soluciones con AA y lípidos son bien toleradas por los neonatos con VLBW durante los primeros días de vida, los requerimientos nutricionales en este momento permanecen poco claros.^{4,60,108}

Los lípidos desempeñan un papel fundamental en proveer la energía necesaria para lograr un equilibrio energético positivo, lo que permite una utilización óptima de proteínas de la dieta para el crecimiento de tejido, y el suministro de los ácidos grasos esenciales ω -6 y ω -3. El efecto de la desnutrición temprana en el crecimiento y desarrollo del bebé, incluyendo las consecuencias a largo plazo en el sistema nervioso central (SNC), es bien conocido. Los resultados de la desnutrición proteico-calórica en la división celular y la disminución de la mielinización en el cerebro en desarrollo conllevan consecuencias potencialmente irreversibles en el desarrollo cognitivo, motor y del comportamiento. Si no se proporciona una adecuada ingesta de lípidos, el sustrato energético será sub-óptimo y esto puede contribuir de manera significativa a la desnutrición calórica y a proteólisis.^{6,7,20,27,112}

No existe un acuerdo sobre la edad ideal para introducir AA y lípidos al régimen de alimentación de un recién nacido prematuro. De los datos disponibles se sugiere que los recién nacidos VLBW requieren un mínimo diario de 60 kcal/kg/día (incluyendo 2.5 g/kg/día de AA) para prevenir el catabolismo, y de 80 a 90 kcal/kilo/día (incluyendo 2.7 a 3.5 g/kilo/día de AA) para mantener la tasa de crecimiento que habría tenido en útero.^{4,180}

Cuando el aporte de AA y lípidos se inicia después de las primeras 48 horas de vida, el aporte de 80 a 90 kcal/kg/día se puede lograr en 5 a 7 días después del nacimiento.^{22,47} No hay ninguna razón científica que justifique que el neonato VLBW enfermo no reciba 3.5 g/kg/día de AA, y 3 g de lípidos inmediatamente después del nacimiento.

Los avances en medicina perinatal y atención neonatal se han traducido en una mejora de la supervivencia de neonatos con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW, <1,000 g).^{68,173} Esta mejora en la supervivencia no ha ido acompañada de reducciones proporcionales en la incidencia de la discapacidad en esta población.^{68,173,174} Resultados a largo plazo indican que cerca de un 30% de los

neonatos de ELBW con ausencia de hemorragia intraventricular y de leucomalacia periventricular en ultrasonografía cerebral normal tienen parálisis cerebral o un bajo índice de desarrollo mental.⁹³

Los sobrevivientes de ELBW también tienen un mayor riesgo de retraso del crecimiento. La mayoría de muy bajo peso al nacer (VLBW, <1,500 g) se encuentran por debajo del percentil 10 para su edad gestacional de 36 semanas,^{33,49,50,54,94,121,145} y muchos siguen siendo pequeños en la infancia y adolescencia.^{53,69} Esta falta de crecimiento es atribuible, al menos en parte, a una nutrición inadecuada en las primeras semanas de vida. La Academia Americana de Pediatría, el Comité Sobre Nutrición, reconoce la importancia de una nutrición adecuada para estos infantes prematuros.³ Aunque las necesidades nutricionales concretas de los recién nacidos de ELBW aún se desconocen, la Academia Americana de Pediatría, Comité Sobre Nutrición, recomienda el suministro de energía y nutrientes suficientes para satisfacer los requisitos del feto en crecimiento con el objetivo de *"aproximar la tasa de crecimiento y la composición de la ganancia de peso de un feto normal a la misma edad post-menstrual."*^{3,159} Sin embargo, sigue habiendo una diferencia entre el aporte de nutrientes que el feto recibe normalmente (alto aporte de aminoácidos, suficiente glucosa y lípidos) y lo que recibe postnatalmente (alto aporte de glucosa y lípidos y bajo aporte de AA).^{28,73} Por lo tanto, incluso si se siguen las recomendaciones actuales, los déficits nutricionales ocurren inevitablemente.⁵⁶ Estos déficits son mayores en la primera semana de vida, pero siguen acumulándose durante el primer mes.

Las causas de una nutrición inadecuada durante este período incluyen la enfermedad aguda neonatal, la pobre tolerancia de la alimentación enteral, la preocupación por la tolerancia parenteral de los macronutrientes (proteínas, carbohidratos y lípidos) y el deseo de reducir al mínimo la morbilidad relacionadas con sobrecarga de líquidos (enfermedad pulmonar crónica y persistencia del

conducto arterioso) o de la alimentación enteral (enterocolitis necrotizante). Sin embargo, hay pruebas de que la temprana provisión de los niveles más altos de proteínas y la ingesta de energía se pueden proporcionar de forma segura, sin provocar secuelas clínicas adversas.^{32,151,157} La administración de AA parenterales de 3.0 a 3.5 g/kg/día en los primeros días de la vida ha demostrado ser segura y eficaz.^{82,156} A pesar de esto, lo que limita la ingesta de proteínas en los recién nacidos enfermos o ELBW en el período neonatal precoz sigue siendo temor, a la azoemia y a la acidosis metabólica.

JUSTIFICACIÓN

El manejo nutricional del neonato pretérmino representa un desafío constante. El retraso en el crecimiento extrauterino es un importante problema clínico en los recién nacidos prematuros. La nutrición total parenteral (NTP) sirve para lograr una adecuada nutrición en la vida postnatal temprana. Existe una falta de uniformidad con respecto a la práctica NTP neonatal en el prematuro.

Sabemos que los requerimientos proteicos en el feto y, por lo tanto, en el recién nacido prematuro se aproximan a 4 g kg/día.^{176,178} El estrés y las pérdidas urinarias aumentan aún más estos requerimientos.⁴⁰ El prematuro con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW) requiere aproximadamente tres veces la cantidad de proteína que requiere un adulto o, incluso, un recién nacido a término. Sabemos que al revisar las curvas de crecimiento intrauterino a las 28 semanas de gestación, el bebé prematuro que permanece in-útero, en condiciones saludables, casi triplica su peso antes de su nacimiento a término. Durante este tiempo, se producen cambios importantes en el tamaño y desarrollo cerebral además de los cambios en otros órganos. Al nacer prematuramente, en comparación con el crecimiento in-útero, estos bebés experimentan retrasos significativos en el crecimiento,⁵⁴ que repercuten directamente en su desarrollo neurológico^{81,84,140} y son en gran parte debidos a

protocolos establecidos en la UCIN, donde no se justifica mantener al neonato con bajas cantidades de nutrientes enterales o parenterales.

Existen estudios que evalúan la asociación entre la proteína temprana y la ingesta de energía y el posterior desarrollo y crecimiento de los neonatos de ELBW.¹⁴⁴

Una mala nutrición durante los períodos de vulnerabilidad, altera el crecimiento del cerebro en desarrollo y puede tener consecuencias permanentes negativas en el desarrollo.^{44,95,154} En los humanos, el período de desarrollo más crítico del crecimiento y función cerebral se produce durante el tercer trimestre del embarazo y los primeros 2 años de vida postnatal.^{44,45}

La nutrición adecuada de los neonatos durante este período es crítica. Sin embargo, las prácticas nutricionales varían mucho entre las diferentes UCIN.

Los macronutrientes que contienen energía (proteínas, carbohidratos y lípidos) se introducen a menudo lentamente y con cautela debido a la preocupación del neonatólogo. Esto da lugar a un período de carencia nutricional que es común y aceptado como algo inevitable, pero puede conducir a malnutrición temprana.^{56,152}

Muchos neonatólogos todavía prescriben NTP sobre la base de dogmas anticuados.

A pesar de la evidencia substancial adquirida recientemente, todavía hay muchas lagunas de conocimiento en la administración de la más óptima nutrición neonatal por vía intravenosa, especialmente para los recién nacidos prematuros.

Como es evidente, es necesaria la evaluación de la NTP con un enfoque más adecuado en relación con la seguridad de ofrecer los lípidos intravenosos y los aminoácidos de forma temprana y agresiva desde el primer día de vida postnatal para así minimizar el impacto a nivel del desarrollo cerebral y de su crecimiento.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Hipótesis Alternativa

El prematuro de la UCIN presenta una tolerancia bioquímica segura a la administración de 3.5 g/kg/día de aminoácidos y 3.5 g/kg/día de lípidos en la NTP desde el 1er día de vida hasta alcanzar su nutrición enteral total.

Hipótesis Nula

El prematuro de la UCIN no presenta una tolerancia bioquímica segura a la administración de 3.5 g/kg/día de aminoácidos y 3.5 g/kg/día de lípidos en la NTP desde el 1er día de vida hasta alcanzar su nutrición enteral total.

OBJETIVOS

Objetivo General

Vigilar la tolerancia del neonato pretérmino a la administración de 3.5 g/kg /día de aminoácidos y 3.5 g/kg/día de lípidos en la NTP desde el 1er día de vida postnatal.

Objetivos Específicos

Primero. Monitorizar las alteraciones en el perfil lipídico y el recuento plaquetario con la administración de 3.5 g/kg de lípidos en la NTP.

Segundo. Correlacionar la tolerancia de la NTP con el funcionamiento hepático y la presencia de colestasis.

Tercero. Valorar el impacto de la NTP en la somatometría al egreso.

Cuarto. Comparar la morbilidad entre ambos grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño Metodológico del Estudio

Es un estudio observacional, prospectivo y analítico.

Una vez ingresado el prematuro en la UCIN, se solicita al familiar que firme la carta de consentimiento informado para entrar en el estudio.

Se incluyeron en el estudio 100 neonatos pretérmino menores de 35 semanas de gestación. Se divide la muestra de forma aleatoria simple, utilizando el programa de Excel, Windows vista. Asignando los números pares al **Grupo A** (n=50), *grupo de estudio* y los números nones al **Grupo B** (n=50), grupo control.

Se coloca catéter venoso central umbilical y se extraen las primeras muestras de laboratorio en tubo microtainer, un total de 2ml de sangre venosa.

Se solicita la NTP desde el ingreso del prematuro a la UCIN, iniciándose dentro de las primeras 12 horas de vida.

Grupo de estudio, **Grupo A**, nutrientes altos. Se le administra la nutrición total parenteral (NTP) compuesta de la siguiente forma: glucosa a 4-6 mg/kg/min, lípidos a 3.5 g/kg/día y aminoácidos (AA) a 3.5 g/kg/día. La glucosa se incrementa a razón de 1 mg/Kg/min por día hasta llegar a 12 mg/kg/min, los lípidos y los AA se inician y se continúan sin modificaciones. Los electrolitos se agregan según los requerimientos del prematuro. (Tabla 3).

Grupo control, **Grupo B**, nutrientes tradicionales. Se le administra la nutrición total parenteral (NTP) compuesta de la siguiente forma: glucosa a 4-6 mg/kg/min, lípidos a 1 g/kg/día y AA a 1 g/kg/día. La glucosa se incrementa a razón de 1 mg/kg/min por día hasta llegar a 12 mg/kg/min. Los lípidos y AA se incrementan a 0.5 g/kg/día hasta llegar a 3.5 g/kg/día en el día siete de vida extrauterina y

posteriormente no se realiza ninguna modificación. Los electrolitos se agregan según los requerimientos del prematuro. (Tabla 3).

Tabla 3. Composición de la Nutrición Total Parenteral en ambos Grupos: Grupo con nutrientes altos (Grupo A) y Grupo con nutrientes tradicionales (Grupo B).

Componente	Grupo A (dosis/kg/día)	Grupo B (dosis/kg/día)
Aminoácidos	3.5 g	1 g
Glucosa	4-6 mg	4-6 mg
Lípidos*	3.5 g	1 g
Zinc	400 µg	400 µg
Selenio	2 µg	2 µg
Heparina	100 U	100 U
Multivitamínico Pediátrico	2 mL	2 mL

*: infusión por separado.

La NTP de ambos grupos se solicita a un laboratorio fuera del hospital con experiencia en preparación de fórmulas parenterales. Los componentes de la NTP, se agregan en Anexo 1.

El aporte de glucosa, en forma de dextrosa al 50% de laboratorio PISA, aporta 14.3 kJ (3.4 kcal)/g de carbohidrato infundido; el aporte de proteína como Trophamine al 10% provee 16.8 kJ (4.0kcal)/g, y el aporte de lípidos como Lipofundin MCT al 20% provee 37.8 kJ (9.0kcal)/g.

La NTP se infunde a través de catéter venoso umbilical en infusión continua para 24 horas y se protege de la luz solar cubierta permanentemente con bolsa plástica negra.

Durante el tiempo que duró el estudio, se incluyó un grupo de observadores, independientes del protocolo, profesores del Servicio de Neonatología, quienes revisaban las muestras de laboratorio para detener el aporte de lípidos al obtener cifras de triglicéridos $>400\text{mg/dL}$ y detener el aporte de AA con resultado BUN $>$ de 40 mg/dL .

Se solicitó glucosuria cada 24h, de ser positivo el resultado, se corroboraba con una determinación de glucosa sérica; si ésta era $> 180\text{ mg/dL}$ se reducía la infusión de glucosa a 4 mg/kg/min ; en el caso de que la determinación de glucosa fuera mayor a 200 mg/dL con aporte de glucosa a 4 mg/kg/min , se iniciaba infusión de insulina (0.1 U/kg/h).

En ambos grupos, la vía enteral se inició en el momento que el médico neonatólogo de guardia lo consideró oportuno. De ser posible, se inició con leche materna (aporta 84 kJ (20kcal)/oz , no se fortificó en ningún paciente. Si el prematuro no contaba con leche materna, se iniciaba con fórmula para prematuro aportando $100\text{ kJ (24 kcal)/oz}$.

La vía enteral se incrementaba según los siguientes estándares ya establecidos en la UCIN (Tabla 4).

Tabla 4. Incremento de la vía enteral (estándar en la UCIN).

Peso (g)	Incremento de la Vía Enteral (ml/kg/h)						
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
< 1000	0.5	0.5	0.5	1	2	3	4
1000-1500	0.5	1	2	3	4	5	6
>1500	1	2	3	4	5	6	7

En el pretérmino < de 1 kg, se iniciaba estimulación enteral con leche materna (0.5 ml/kg/h) durante 3 días y posteriormente se progresaba a razón de 1 ml/kg/h cada día hasta llegar a 7 ml/kg/h. Se vigilaba la tolerancia a la vía oral, revisando la característica y la cantidad del residuo gástrico previa a la siguiente toma oral, midiendo el perímetro abdominal al nivel de la cicatriz umbilical (pre-prandial y post-prandial).

Se suspendía la vía enteral si se presentaba alguna de las siguientes situaciones:

- Drenaje biliar por la SOG, en más de tres tomas consecutivas y mayor al 50% del volumen enteral administrado.
- Residuo gástrico $\geq 100\%$ en dos tomas consecutivas.
- Distensión abdominal pre-prandial > a 2 cm.

La indicación de reiniciar la vía enteral estaba a cargo del médico neonatólogo de guardia. Se suspendía la NTP cuando el neonato se encontraba con alimentación enteral total (150 ml/kg/día).

Definición de Variables

* Se estudiaron las siguientes variables demográficas: peso, longitud y perímetro cefálico al nacer, género, edad gestacional, trofismo, control prenatal y enfermedad materna asociada.

* Variables de morbilidad: EMH, PCA, sepsis tardía, ECN, HIV, LPV, DBP y mortalidad.

* Se documentaron los días con NTP, los días con catéter venoso central, los días para alcanzar alimentación enteral total, días de estancia hospitalaria, la edad corregida al egreso, peso, longitud y PC al egreso.

EL peso se reportaba utilizando una báscula digital, la longitud se medía con estadímetro, y el PC utilizando la medición de la circunferencia occipito-frontal con una cinta métrica colocada alrededor de la cabeza rodeando la glabella y el occipucio. El peso se documentaba a diario por el servicio de enfermería y la longitud y el PC se registraba en la hoja de enfermería una vez por semana.



Figura 1. Determinación del peso en el pretérmino.



Figura 2. Determinación de la longitud en el pretérmino.



Figura 3. Medición del perímetro cefálico en el pretérmino.

* Se documentaron las siguientes cifras del laboratorio: perfil de lípidos, incluyendo colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL), baja densidad (LDL) y muy baja densidad (VLDL); electrolitos séricos: sodio, potasio, calcio y cloro; glucosa sérica, pruebas de función renal: BUN y creatinina. Se documentaron pruebas de función hepática: proteínas totales, albúmina, bilirrubina total (BT), directa (BD) e indirecta (BI), transaminasas (ALT, AST), deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina. Se solicitó biometría hemática completa con diferencial manual.

Estos exámenes de laboratorio se tomaron en ambos grupos al nacer, en los días 3 y 7, y al egreso de la UCIN. Las muestras de laboratorio, se tomaron directamente del catéter venoso umbilical utilizando llave de tres vías. Este procedimiento lo realizaba la enfermera responsable del prematuro y utilizaba el proceso de lavado para evitar contaminación de la muestra de laboratorio con la NTP (revisar anexo 2: proceso de extracción de muestras sanguíneas por catéter venoso

central). Se extrajeron 2 ml de sangre para controles de laboratorio, en los días antes mencionados.

* Se solicitaron gasometrías venosas con niveles de lactato. Estos exámenes se documentaron en ambos grupos, al nacer y cada 24 horas durante la 1ª semana de vida extrauterina.

Tamaño de la Muestra

Fórmula para estudios de equivalencia de proporciones:

$$n = \frac{2pq(K)}{\epsilon^2}$$

donde:

p= Proporción esperada de la variable de interés en grupo.

q= 1-p1 (complementario, sujetos que no tienen la variable de estudio).

K= Constante K determinada por valores de α y β .

ε= Amplitud del intervalo aceptable para considerar equivalencia.

valor ε	0,06
valor k	7,9
valor p	0,99
valor q	0,01

N= 43.45 = **44** sujetos por grupo.

Utilizando una fórmula para equivalencia de dos proporciones, con un valor α de 1.96 con nivel de significancia del 95% para dos colas, y un valor $z\beta$ de 0.84 con una potencia de 80%, con una amplitud de $\pm 3\%$ para considerar equivalencia esperando una prevalencia de 99%, se obtuvo una muestra de 44 participantes por grupo.

Criterios de Inclusión

- Recién nacido prematuro ingresado a la UCIN del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González con edad gestacional <35 semanas por FUM fiable o US en el primer trimestre del embarazo. De no contar con ninguna de estas dos mediciones, se tomaba edad gestacional por test de Capurro.
- Recién nacido prematuro nacido en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en el período comprendido de Junio de 2012 a julio de 2013.
- Necesidad de NTP durante un mínimo de 7 días según criterio del neonatólogo de guardia.
- Carta de consentimiento informado firmada por los padres o tutores.

Criterios de Exclusión

- Prematuro con malformaciones congénitas (incluyendo defectos cromosómicos).
- Prematuro con algún desorden metabólico conocido, algún trastorno endocrinológico, renal o hepático.
- Prematuro con encefalopatía hipóxico isquémica.

Criterios de Eliminación

- Prematuro trasladado a otra institución.
- Prematuro con plaquetopenia severa (< 30,000 K/uL).
- Choque séptico refractario a aminas.
- Defunción antes de los 7 días de vida.

Lugar de Referencia

La investigación se realizó en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, de la Facultad de Medicina de la

Universidad Autónoma de Nuevo León. Institución pública de tercer nivel de atención localizado en la ciudad de Monterrey, N.L., México.

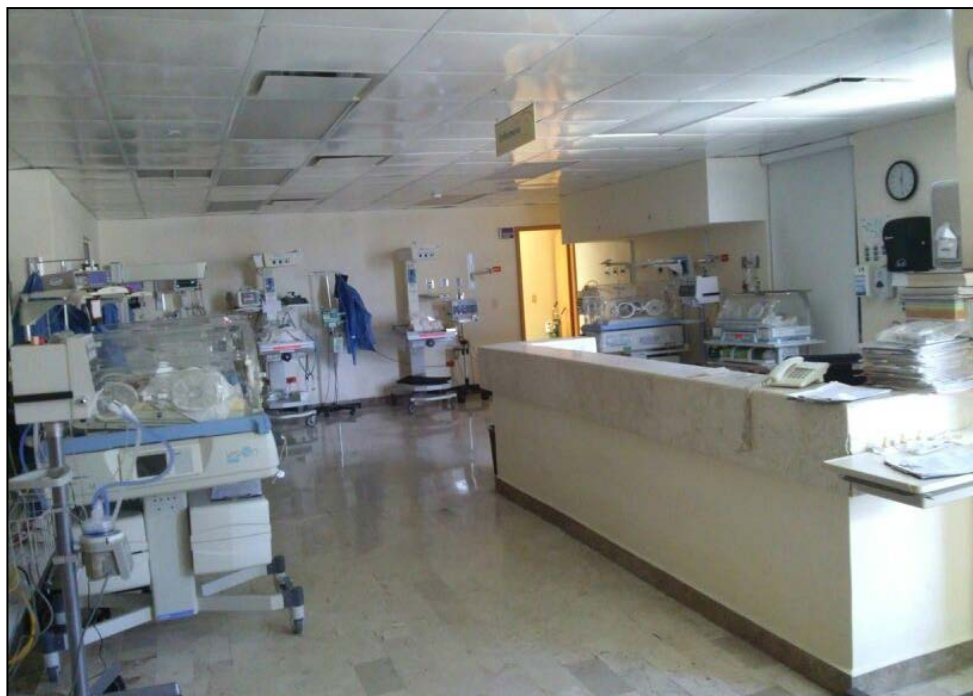


Figura 4. UCIN, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

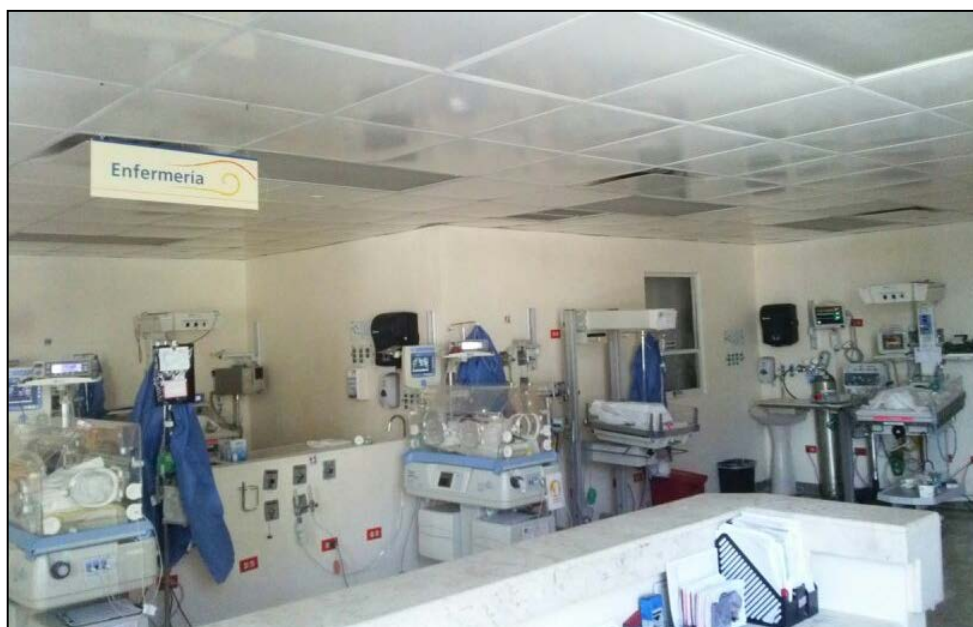


Figura 5. UCIN, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Método Estadístico

Los resultados obtenidos se reflejaron en base de datos, desarrollada en programa Excel, Windows Vista así como en SPSS versión 20.

En el análisis estadístico se utilizaron variables cuantitativas (continuas y discretas) y cualitativas. Se determinaron medidas de tendencia central como la media. Se determinó la desviación estándar de la media. Las pruebas de hipótesis que se utilizaron fueron la prueba *t* de Student, ANOVA y prueba *Chi* cuadrado (no paramétrica). Se utilizó un valor alfa de 0.05 y se rechazó la hipótesis nula cuando el valor crítico fuera <0.05 .

Definiciones Operativas

- **DBP:** necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional.¹⁷¹
- **ECN:** según clasificación de Bell estadio 2 o mayor, que se define como la evidencia clínica y radiográfica de ECN como resultado del tratamiento con reposo intestinal, nutrición parenteral total y antibióticos intravenosos durante 7 días, o necesidad de intervención quirúrgica.¹²
- **HIV:** se definió como grado 3 o 4 en una ecografía craneal utilizando el sistema de clasificación de Papile *et al.*¹¹³
- **LPV:** definida según los criterios de de Vries.³⁹
- **Colestasis:** asociada a la NTP, se definió como la presencia de bilirrubina directa $>2\text{mg/dL}$ durante la NTP.⁸⁰
- **PBEG:** peso bajo para edad gestacional, peso al nacer por debajo del percentil 10 para su edad gestacional.²
- **Sepsis:** se definió como hemocultivo positivo en asociación con uno o más síntomas de respuesta inflamatoria sistémica (fiebre, hipotermia o distermia, hipotensión, taquicardia).^{146,158}
- **EMH:** clasificación radiográfica de EMH.¹³⁹

Ética del Estudio

El protocolo se registró y autorizó por el Comité de Ética de la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León (registro PE12-024).

Se solicitó la firma del consentimiento informado por los padres antes de ingresar al neonato al protocolo de estudio.

ANEXO 1**COMPONENTES DE LA NTP**

- *Componente lipídico / Lipofundin® MCT*

Lípidos intravenosos: Emulsión inyectable 20%

Cada 100 ml contienen: 20%

Aceite de soya **10.0 g**

Triglicéridos de cadena media (MCT) **10.0 g**

Vehículo cbp **100 ml**

Equivalente en fosfato mmol/L 14.5

Contenido calórico Kj/L (kcal/L) 7990 (1908)

Osmolaridad aproximada mOsm/L **380**

El pH ha sido ajustado entre 6.5 y 8.8

Contiene alfa tocoferol como antioxidante.

El aceite de soja es un producto natural refinado que contiene triglicéridos neutros de ácidos grasos predominantemente insaturados.

Los triglicéridos de cadena media son una mezcla de triglicéridos neutros principalmente de ácido caprílico (cerca de un 60%) y ácido cáprico (cerca de un 40%).

- *Componente aminoácidos / levamin normo al 10%*

Aminoácidos Cristalinos al 10% /Solución Inyectable

Cada 100 ml contienen:

Aminoácidos esenciales: en mg **10%**

L-isoleucina 511

L-leucina 725

L-lisina (acetato) 934

L-metionina	396
L-fenilalanina	724
L-treonina	514
L-triptófano	180
L-valina	668

Aminoácidos no esenciales:

L-arginina	1025
L-histidina	443
L-alanina	1469
L-cisteína	40
Acido aminoacético (Glicina)	1198
L-prolina	590
L-serina	500
Acido L-aspártico	235
Acido L-glutámico	309
L-tirosina	36

ANEXO 2

PROCEDIMIENTO PARA EXTRACCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS DE CATÉTER VENOSO CENTRAL

OBJETIVO:	Obtener una muestra de sangre de manera adecuada para efectuar su análisis: <ul style="list-style-type: none">• Hematológico• Bioquímico• Microbiológico
APLICACIÓN:	Servicios de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
RESPONSABILIDADES:	Personal médico y de enfermería responsable de la atención del paciente.
ANEXOS:	Hoja de indicaciones médicas, formato de registros de enfermería.
DEFINICIONES:	Consiste en la obtención de una pequeña cantidad de sangre de una arteria, vena o capilar para su posterior análisis en el laboratorio.

1 INTRODUCCION:

Los distintos análisis de laboratorio nos dan información muy valiosa acerca del estado del neonato, ayudándonos en el diagnóstico y tratamiento.

El sitio de punción en el paciente pediátrico varía dependiendo de la edad así como de la facilidad para conseguir el acceso vascular. En el recién nacido, se pueden accesar venas profundas y superficiales. La extracción de sangre se realiza por el personal de enfermería.

En neonatología contamos con diferentes técnicas para obtener muestras sanguíneas:

- Punciones Venosas
- Punciones Capilares

- A través de catéteres centrales.

2. DESARROLLO

Antes del procedimiento:

2.1 Revisar la indicación médica por escrito.

2.2 Reunir el material necesario y colocarlo a un lado del neonato.

- 4 jeringas de 3 ml.
- Ampolleta de agua estéril.
- Microtainer con o sin anticoagulante, según se requiera.
- Guantes desechables estériles.
- Cubre bocas.
- Gorro.
- Gasas.
- Cinta adhesiva.

2.3 Higiene de manos con agua y jabón.

2.4 Colocarse el cubre bocas y gorro.

2.5 Corroborar con brazalete el nombre y número de registro del paciente y solicitud de examen.

2.6 Establecer área de trabajo, colocar un campo estéril.

2.7 Abrir los guantes estériles, colocarlos sobre el campo estéril.

2.8 Quitar el empaque de las jeringas y, sin contaminar, colocarlas en el campo estéril previamente instalado

2.9 Colocarse un guante estéril con el cual tomará la jeringa que se cargará con agua.

2.10 Con la mano en la que no se ha colocado el guante aún, tomar la ampolleta de agua y cargar la jeringa.

2.11 Iniciar el procedimiento de extracción de muestra sanguínea:

- Se irriga el catéter con 1 ml de agua estéril con jeringa de 3 cc.
- Se aspira 1 ml de sangre y se regresa a través del catéter, sin desconectar la jeringa, esta operación se realiza en tres ocasiones (lavado).
- Se desconecta la jeringa que se utilizó en la aspiración de sangre.
- Se conecta otra jeringa con la que se extrae la muestra de sangre.
- Se coloca una nueva jeringa cargada con 1 ml de agua previamente, se irriga el catéter.
- Se reinstalan las infusiones que se estaban administrando o se coloca el sello al catéter.
- Se coloca al paciente en posición de confort.

3 REGISTROS DE CALIDAD

- 3.1** El personal que participa en este procedimiento llevará los registros de calidad y formulará los reportes que sean señalados por el personal administrativo de enfermería atendiendo las indicaciones para el uso de esta información.

4 MEJORA CONTINUA

- 4.1** El personal administrativo del departamento realizará una monitorización del desempeño en este procedimiento con el fin de obtener una mejoría sostenida de los resultados. Para ello, implementarán acciones de mejora, controlarán la medición de indicadores y conservarán los registros que muestren el cumplimiento de estándares o de requisitos establecidos.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 100 neonatos pretérmino menores de 35 semanas de gestación que cumplieran con los criterios de inclusión según el diseño metodológico del estudio descrito anteriormente y se dividieron en dos grupos: 50 pacientes en el grupo de estudio que se denominó **Grupo A** y 50 pacientes en el grupo control, o **Grupo B**, la asignación a cada uno de los grupos se realizó de manera aleatoria.

Las características demográficas y antropométricas de ambas poblaciones de neonatos al inicio del estudio fueron muy similares, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre la edad gestacional ($p=0.101$), el peso ($p=0.780$), la longitud ($p=0.176$) y el perímetro cefálico ($p=0.508$) entre el Grupo A y el Grupo B (Tabla 5).

Tabla 5. Características clínicas y antropométricas del neonato al ingreso.

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm SD$	Grupo B $\bar{x} \pm SD$	p*
Edad gestacional (sem)	32.6 \pm 2	32 \pm 2	0.101
Peso (g)	1628 \pm 497	1600 \pm 491	0.780
Longitud (cm)	39 \pm 4	40 \pm 3	0.176
Perímetro cefálico (cm)	29 \pm 2	29 \pm 2	0.508

*t de Student significativa <0.05

La Tabla 6 muestra la distribución de la población por género y el adecuado control prenatal; la comparación de estas variables entre ambos Grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas. En el Grupo A hubo 18 pacientes (36%) del género femenino y 26 (52%) en el Grupo B; del género masculino se encontraron 32 neonatos (64%) en el Grupo A y 24 (48%) en el Grupo B. Con respecto a un adecuado

control prenatal, éste se siguió en 45 pacientes del Grupo A y en 48 neonatos del Grupo B.

Tabla 6. Género y control prenatal.

Variables		Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	p*
Género	Femenino	18 (36%)	26 (52%)	0.107
	Masculino	32 (64%)	24 (48%)	
Control prenatal adecuado		45 (90%)	48 (96%)	0.239

*Chi cuadrado significativa <0.05

Respecto al diagnóstico de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) encontramos que el total de la muestra de ambos grupos presentó enfermedad de membrana hialina (EMH), y al clasificarla por grados observamos un 30% de EMH I para el Grupo A y un 20% para el Grupo B; EMH II: 26% vs 38%, respectivamente; EMH III: 34% en ambos grupos; y EMH IV: 10% vs 8% en cada grupo, no mostrando diferencias estadísticamente significativas (Tabla 7).

En relación con las variables de morbilidad neonatal más importantes (Tabla 7) encontramos hemorragia intraventricular (HIV) grado I: 6% vs 8% entre los dos grupos, y grado II: 8% vs 10%, respectivamente en cada grupo; leucomalacia periventricular (LPV): 2% en el Grupo A y 4% en el Grupo B; persistencia del conducto arterioso (PCA): 28% para el Grupo A y 14% para el Grupo B; la enterocolitis necrotizante grado IA (ECN IA) se presentó en un 22% en el Grupo A vs 16% para el Grupo B; displasia broncopulmonar (DBP): 8% vs 10%. Respecto a la colestasis es importante señalar que estuvo ausente en ambos grupos durante el tiempo del estudio. La frecuencia de sepsis tardía fue un 14% en el Grupo A contra un 18% del Grupo B; y finalmente la mortalidad durante la estancia hospitalaria mostró un 10%

en el Grupo A y un 14% en el Grupo B. sin diferencia estadística significativa. Ninguna de estas variables presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos Grupos (Tabla 7).

Tabla 7. Morbimortalidad neonatal en la UCIN.

Variable	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	p*
EMH I	15 (30%)	10 (20%)	0.248
EMH II	13 (26%)	19 (38%)	0.198
EMH III	17 (34%)	17 (34%)	1.000
EMH IV	5 (10%)	4 (8%)	0.726
HIV I	3 (6%)	4 (8%)	0.695
HIV II	4 (8%)	5 (10%)	0.726
LPV	1 (2%)	2(4%)	0.557
PCA	14 (28%)	7 (14%)	0.085
ECN IA	11(22%)	8 (16%)	0.444
DBP	4 (8%)	5 (10%)	0.726
Colestasis	0	0	
Sepsis tardía	7 (14%)	9 (18%)	0.585
Mortalidad	5 (10%)	7 (14%)	0.538

**Chi* cuadrado significativo <0.05; EMHa: Enfermedad de Membrana Hialina; HIV: hemorragia intraventricular; LPV: leucomalacia periventricular; PCA: persistencia del conducto arterioso; ECN: enterocolitis necrotizante; DBP: displasia broncopulmonar.

Las enfermedades maternas asociadas en esta cohorte de pacientes fueron, según orden de frecuencia desde mayor a menor: la ruptura prematura de membranas (RPM, >24 horas) en un 26% en el Grupo A vs un 44% en el Grupo B;

seguido en frecuencia por hipertensión arterial con un 12% para el Grupo A y un 10% para el Grupo B; la infección de vías urinarias bajas (IVUB) con un 10% en el Grupo A y un 4% en el Grupo B; el resto de enfermedades asociadas, como son corioamnionitis, preeclampsia, eclampsia y diabetes mellitus, al igual que las anteriores, tampoco registraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 8).

Tabla 8. Morbilidad materna asociada.

Enfermedad materna	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	p*
RPM >24 horas	13 (26%)	22 (44%)	0.059
Corioamnionitis	1 (2%)	1 (2%)	1.000
Preeclampsia	3 (6%)	5 (10%)	0.460
Eclampsia	2 (4%)	3 (6%)	0.646
IVUB	5 (10%)	2 (4%)	0.239
HTA	6 (12%)	5 (10%)	0.749
DM	3 (6%)	0	0.78

*Chi cuadrada significativo <0.05; RPM: ruptura prematura de membranas, IVUB: infección de vías urinarias bajas, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus.

En la Tabla 9, se presentan los resultados comparando los días con NTP: en el Grupo A 11 ± 8 días y en el Grupo B 13 ± 9 días; los días de vida al iniciar la nutrición enteral: 4 ± 3 días para el Grupo A y 5 ± 4 días para el Grupo B; y las semanas de edad corregida al alta: con 35 ± 1 semanas para ambos grupos. Estas variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos Grupos. Sin embargo, al comparar las variables antropométricas de los pacientes al egreso hospitalario encontramos un peso al alta de 1831 ± 327 g para el grupo de estudio (A) y 1883 ± 300 g

para el grupo control, variable sin diferencia significativa; no así la longitud al alta, que fue 41 ± 2 cm en el Grupo A y 43 ± 2 cm en el Grupo B, y el perímetro cefálico al egreso, con 30 ± 2 cm para el Grupo A y 31 ± 1 cm en el Grupo B, donde ambas variables mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$ y $p < 0.005$, respectivamente). Finalmente, en relación a los días de vida que tardó el prematuro en recuperar su peso al nacer, observamos 11 ± 8 días en el Grupo A y 13 ± 9 días en el Grupo B, sin diferencia estadística (Tabla 9).

Tabla 9. Variables de NTP y antropométricas al egreso hospitalario.

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm SD$	Grupo B $\bar{x} \pm SD$	p*
Días con NTP	11 ± 8	13 ± 9	0.396
Días de vida al inicio de vía oral	4 ± 3	5 ± 4	0.215
Edad gestacional corregida	35 ± 1	35 ± 1	0.534
Peso (g)	1831 ± 327	1883 ± 300	0.412
Longitud (cm)	41 ± 2	43 ± 2	<0.001
Perímetro cefálico (cm)	30 ± 2	31 ± 1	<0.005
Recuperación del peso al nacer (días de vida)	11 ± 8	13 ± 9	0.507

*t de Student significativa $p < 0.05$; NTP: nutrición total parenteral.

Para evaluar las consecuencias bioquímicas de una nutrición parenteral total agresiva, se realizaron pruebas de función hepática y renal al ingreso en la UCIN midiendo las condiciones basales de las cohortes estudiadas antes de la intervención, determinando colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, VLDL, glucosa, BUN, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, AST, ALT, DHL, amilasa, fosfatasa alcalina, y bilirrubina total y directa en ambos grupos; sólo se documentaron diferencias

estadísticamente significativas en los valores de colesterol, BUN y creatinina. Ninguno de los parámetros bioquímicos se encontró fuera del rango de la normalidad (Tabla 10).

Tabla 10. Pruebas de función hepática y renal al nacimiento.

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm SD$	Grupo B $\bar{x} \pm SD$	p*
Colesterol (mg/dL)	92 \pm 39	73 \pm 34	0.012
Triglicéridos (mg/dL)	108 \pm 180	64 \pm 148	0.180
HDL (mg/dL)	46 \pm 80	44 \pm 58	0.900
LDL (mg/dL)	47 \pm 27	45 \pm 25	0.747
Glucosa (mg/dL)	79 \pm 49	65 \pm 51	0.173
BUN (mg/dL)	14 \pm 10	9 \pm 4	0.003
Creatinina (mg/dL)	0.7 \pm 0.3	0.6 \pm 0.2	0.045
Ácido úrico (mg/dL)	5.5 \pm 2.6	6 \pm 2.1	0.369
Proteínas totales (g/dL)	3.9 \pm 0.7	3.9 \pm 0.5	0.780
Albúmina (g/dL)	2.4 \pm 0.4	2.5 \pm 0.3	0.240
AST (UI/L)	60 \pm 46	59 \pm 38	0.904
ALT (UI/L)	15 \pm 26	22 \pm 56	0.388
DHL (UI/L)	482 \pm 213	449 \pm 225	0.443
Amilasa (UI/L)	7.4 \pm 4.2	7.1 \pm 4.3	0.710
Bilirrubina total (mg/dL)	8.5 \pm 27	3.4 \pm 2.4	0.193
Bilirrubina directa (mg/dL)	8.5 \pm 27	3.4 \pm 2.4	0.193

*t de Student significativa p<0.05; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; BUN: nitrógeno en la urea; AST: aspartato amino transferasa; ALT: alanin amino transferas; DHL: deshidrogenasa láctica.

Para complementar la evaluación paraclínica también se tomaron mediciones al nacimiento de electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y magnesio), y biometría hemática (hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos (%), linfocitos (%) y plaquetas); todas las determinaciones se mantuvieron dentro del rango de normalidad, aunque algunas variables mostraron diferencias significativas (Tabla 11).

Tabla 11. Electrolitos séricos y biometría hemática al nacer.

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm SD$	Grupo B $\bar{x} \pm SD$	p*
Sodio (mmol/L)	137 \pm 5	135 \pm 4	0.040
Potasio (mmol/L)	4.3 \pm 0.8	4.4 \pm 0.8	0.825
Cloro (mmol/L)	105 \pm 5	104 \pm 5	0.266
Calcio (mg/dl)	8.6 \pm 1	8.2 \pm 0.8	0.049
Fósforo (mg/dl)	4.2 \pm 1.6	5.3 \pm 1.9	0.003
Magnesio (mg/dl)	2.2 \pm 0.5	2.3 \pm 0.6	0.760
Hemoglobina (g/dl)	14 \pm 2	15 \pm 2	0.034
Leucocitos totales (K/uL)	13 \pm 7	14 \pm 9	0.526
Neutrófilos (%)	41 \pm 18	28 \pm 23	0.002
Linfocitos (%)	39 \pm 19	39 \pm 23	0.931
Plaquetas (K/ul)	197 \pm 73	214 \pm 84	0.281

*t de Student significativa <0.05

De igual forma, y para documentar el equilibrio ácido-básico de los pacientes, se determinó al nacimiento gasometría venosa, registrando: pH, paCO₂mmHg, HCO₃ mmol/L, EB mmol/L y lactato mmol/L. No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguno de estos parámetros y todos los valores estaban dentro del rango de normalidad (Tabla 12).

Tabla 12. Gasometría venosa al nacimiento.

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm SD$	Grupo B $\bar{x} \pm SD$	p*
pH	7.31 \pm 0.09	7.31 \pm 0.09	0.925
paCO ₂ mmHg	37.8 \pm 9.8	38.9 \pm 10.6	0.561
HCO ₃ mmol/L	18.8 \pm 4.14	19.1 \pm 3.73	0.734
EB mmol/L	0.6 \pm 7.8	3.0 \pm 4.9	0.062
lactato mmol/l	2.4 \pm 2	2.4 \pm 2	0.952

*t de Student significativa p<0.05; EB: exceso de base.

Se realizaron pruebas de función hepática y renal al tercer día de iniciada la NTP (Tabla 13) para determinar las condiciones bioquímicas de los pacientes tras la intervención, obteniendo los siguientes resultados en los parámetros más relevantes: colesterol 118 \pm 40 mg/dL en el Grupo A y 109 \pm 49 mg/dL en el Grupo B, triglicéridos 151 \pm 133 mg/dL en el Grupo A y 138 \pm 182 mg/dL en el Grupo B, BUN 20 \pm 10 mg/dL en el Grupo A y 17 \pm 9 mg/dL en el B, creatinina en el grupo de estudio 0.69 \pm 0.26 mg/dL y 0.69 \pm 0.24 mg/dL en el control, bilirrubina directa 0.63 \pm 1.3 mg/dL en el Grupo A y 0.5 \pm 0.4 mg/dL en el Grupo B; las variables mencionadas no registraron diferencias significativas entre los grupos de estudio, además ninguno de los valores se encontró fuera del rango normal para recién nacidos prematuros; para el resto de las variables bioquímicas enumeradas en la Tabla 13 el comportamiento fue similar, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos ni valores por encima de lo normal.

Tabla 13. Pruebas de función hepática y renal al tercer día de iniciada la NTP.

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm SD$	Grupo B $\bar{x} \pm SD$	p*
Colesterol (mg/dL)	118 \pm 40	109 \pm 49	0.308
Triglicéridos (mg/dL)	151 \pm 133	138 \pm 182	0.688
HDL (mg/dL)	34 \pm 19	44 \pm 59	0.246
LDL (mg/dL)	60 \pm 24	62 \pm 31	0.743
Glucosa (mg/dL)	98 \pm 49	83 \pm 37	0.096
BUN (mg/dL)	20 \pm 10	17 \pm 9	0.143
Creatinina (mg/dL)	0.69 \pm 0.26	0.69 \pm 0.24	0.410
Ácido úrico (mg/dL)	4 \pm 2	3 \pm 1	0.951
Proteínas totales (g/dL)	4 \pm 0.8	4 \pm 0.8	0.912
Albúmina (g/dL)	2.4 \pm 0.4	2.4 \pm 0.3	0.879
AST (UI/L)	42 \pm 28	45 \pm 26	0.562
ALT (UI/L)	9 \pm 5	10 \pm 8	0.720
DHL (UI/L)	608 \pm 281	628 \pm 303	0.733
Amilasa (UI/L)	17 \pm 67	6 \pm 3	0.260
Bilirrubina total (mg/dL)	13 \pm 32	8 \pm 3	0.232
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.63 \pm 1.3	0.5 \pm 0.4	0.580

*t de Student significativa p<0.05; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; BUN: nitrógeno en la urea; AST: aspartato amino transferasa; ALT: alanin amino transferasa; DHL: deshidrogenasa láctica.

La Tabla 14 muestra los valores de electrolitos séricos y biometría hemática al tercer día de iniciada la NTP, en la que sólo el calcio muestra diferencia

estadísticamente significativa ($p < 0.05$), aunque en ambos grupos con valores séricos normales; el resto de los valores registrados también se encuentran dentro del rango normal para la edad, pero la comparación entre Grupos no reportó significancia estadística. En relación con la biometría hemática, observamos un porcentaje de neutrófilos del $44 \pm 15\%$ en el Grupo A y del $35 \pm 18\%$ en el Grupo B siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$); el resto de los parámetros registrados se encuentran dentro del rango normal para la edad y, al compararlos, tuvieron un comportamiento similar (Tabla 14).

Tabla 14. Electrolitos séricos y biometría hemática al tercer día de iniciada la NTP.

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm SD$	Grupo B $\bar{x} \pm SD$	p*
Sodio (mmol/L)	137 ± 6	135 ± 6	0.105
Potasio (mmol/L)	4 ± 1	4 ± 0.8	0.407
Cloro (mmol/L)	104 ± 6	103 ± 5.8	0.487
Calcio (mg/dL)	8.85 ± 0.89	8.43 ± 0.98	0.028
Fósforo (mg/dL)	4.2 ± 1.8	4.6 ± 1.7	0.205
Magnesio (mg/dL)	2.2 ± 0.3	2.3 ± 0.6	0.279
Hemoglobina (g/dL)	14 ± 2	14 ± 2	0.820
Leucocitos totales (K/uL)	12 ± 9	11 ± 6	0.255
Neutrófilos (%)	44 ± 15	35 ± 18	0.017
Linfocitos (%)	39 ± 21	35 ± 19	0.347
Plaquetas K/uL	183 ± 72	184 ± 63	0.899

*t de Student significativa $p < 0.05$.

En cuanto al equilibrio ácido-básico de los grupos al tercer día del inicio de la NTP en la gasometría venosa encontramos un pH de 7.35 ± 0.06 para ambos grupos, paCO_2 42 ± 7 mmHg en el Grupo A y 41 ± 7 mmHg en el Grupo B, HCO_3 en 22 ± 5 mmol/L en el Grupo A y 22 ± 4 mmol/L en el Grupo B; valores todos dentro de los rangos normales para la edad y sin diferencias significativas entre grupos. Lo mismo ocurrió con el registro de lactato: 1.5 ± 0.9 mmol/L en el Grupo A y 1.7 ± 1 mmol/L en el Grupo B; sin embargo, EB sí rindió diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), con 3.5 ± 11 mmol/L en el Grupo A y 0.4 ± 4 mmol/L en el Grupo B (Tabla 15).

Tabla 15. Gasometría venosa al tercer día de inicio de NTP

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm \text{SD}$	Grupo B $\bar{x} \pm \text{SD}$	p*
pH	7.35 ± 0.06	7.35 ± 0.06	0.839
paCO ₂ (mmHg)	42 ± 7	41 ± 7	0.554
HCO ₃ (mmol/L)	22 ± 5	22 ± 4	0.812
EB (mmol/L)	3.5 ± 11	0.4 ± 4	0.019
Lactato (mmol/L)	1.5 ± 0.9	1.7 ± 1	0.290

*t de Student significativa $p < 0.05$; EB: exceso de base.

Los parámetros bioquímicos de función hepática y renal al séptimo día de iniciada la NTP (Tabla 16) se comportaron dentro de la normalidad, a continuación hacemos referencia a los más relevantes dada la naturaleza del estudio: colesterol 136 ± 49 mg/dL en el Grupo A y 121 ± 48 mg/dL en el Grupo B, triglicéridos 106 ± 70 mg/dL en el Grupo A y 112 ± 116 mg/dL en el Grupo B, glucosa 79 ± 28 mg/dL en el Grupo A y 81 ± 35 mg/dL en el Grupo B, BUN 20 ± 20 mg/dL en el Grupo A y 15 ± 15 mg/dL en el Grupo B, creatinina 0.8 ± 0.5 mg/dL en Grupo A vs 0.7 ± 1 mg/dL en Grupo B y bilirrubina directa en el Grupo A 0.59 ± 0.5 mg/dL vs 0.5 ± 0.4 mg/dL en el Grupo B;

todas las determinaciones sin diferencias significativas entre grupos, al igual que el resto de los parámetros del perfil bioquímico, excepto la amilasa: 3.2 ± 1.6 U/L en el Grupo A y 4.3 ± 2.7 U/L en el Grupo B, con una $p < 0.05$.

Tabla 16. Pruebas de función hepática y renal al séptimo día de iniciada la NTP.

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm SD$	Grupo B $\bar{x} \pm SD$	p*
Colesterol (mg/dL)	136 ± 49	121 ± 48	0.126
Triglicéridos (mg/dL)	106 ± 70	112 ± 116	0.735
HDL (mg/dL)	30 ± 9	49 ± 80	0.110
LDL (mg/dL)	78 ± 37	71 ± 32	0.317
VLDL (mg/dL)	20 ± 15	18 ± 14	0.472
Glucosa (mg/dL)	79 ± 28	81 ± 35	0.703
BUN (mg/dL)	20 ± 20	15 ± 15	0.220
Creatinina (mg/dL)	0.8 ± 0.5	0.7 ± 1	0.797
Ácido úrico (mg/dL)	3.6 ± 2.4	3.0 ± 1.8	0.218
Proteínas totales (g/dL)	4.4 ± 0.6	4.1 ± 0.7	0.088
Albúmina (g/dL)	2.4 ± 0.3	2.4 ± 0.3	0.431
AST (UI/L)	29 ± 19	34 ± 24	0.277
ALT (UI/L)	11 ± 6	17 ± 38	0.320
DHL (UI/L)	414 ± 219	424 ± 273	0.843
Amilasa (U/L)	3.2 ± 1.6	4.3 ± 2.7	0.020
Fosfatasa alcalina (UI/L)	185 ± 42	195 ± 96	0.052
Bilirrubina total (mg/dL)	7.4 ± 4.2	6.6 ± 3.5	0.310
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.59 ± 0.5	0.5 ± 0.4	0.720

*t de Student significativa $p < 0.05$; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; BUN: nitrógeno en la urea; AST: aspartato amino transferasa; ALT: alanin amino transferasa; DHL: deshidrogenasa láctica.

Las determinaciones de electrolitos séricos al séptimo día del inicio de la NTP presentaron valores dentro del rango de normalidad para recién nacidos prematuros, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 17). Los registros de biometría hemática, hemoglobina, leucocitos totales y plaquetas también se encontraron dentro de rangos de normalidad, siendo ambos grupos similares; sin embargo, los porcentajes de neutrófilos ($42 \pm 13\%$ en el Grupo A y $33 \pm 23\%$ en el Grupo B) y linfocitos ($36 \pm 16\%$ en el Grupo A y $29 \pm 18\%$ en el Grupo B) sí mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

Tabla 17. Electrolitos séricos y biometría hemática al séptimo día de iniciada la NTP.

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm SD$	Grupo B $\bar{x} \pm SD$	p*
Sodio (mmol/L)	136 ± 6	134 ± 19	0.422
Potasio (mmol/L)	4 ± 0.5	4 ± 0.7	0.742
Cloro (mmol/L)	100 ± 14	102 ± 6	0.290
Calcio (mg/dL)	9 ± 1	9 ± 1	0.806
Fósforo (mg/dL)	3 ± 1	4 ± 1	0.129
Magnesio (mg/dL)	2 ± 0.6	2 ± 0.3	0.477
Hemoglobina (g/dL)	12 ± 2	13 ± 2	0.323
Leucocitos totales (K/uL)	13.8 ± 9.7	13.5 ± 8.8	0.871
Neutrófilos (%)	42 ± 13	33 ± 23	0.028
Linfocitos (%)	36 ± 16	29 ± 18	0.029
Plaquetas (K/uL)	234 ± 101	239 ± 129	0.842

*t de Student significativa $p < 0.05$.

Los resultados de gasometría venosa al séptimo día de inicio de la NTP (Tabla 18) revelaron parámetros en equilibrio ácido-básico y sin diferencias entre grupos, excepto para el lactato ($p<0.05$).

Tabla 18. Gasometría venosa al séptimo día de iniciada la NTP.

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm SD$	Grupo B $\bar{x} \pm SD$	p*
pH	7.34 \pm 0.04	7.33 \pm 0.04	0.257
paCO ₂ mmHg	41 \pm 7	41 \pm 7	0.673
HCO ₃ mmol/L	22 \pm 3	23 \pm 3	0.114
EB mmol/L	0.67 \pm 2	0.2 \pm 2	0.186
Lactato mmol/L	1.2 \pm 0.6	1.6 \pm 1	0.033

*t de Student significativa $p<0.05$; EB: exceso de base.

Al egreso hospitalario, siguiendo la metodología anterior, se realizó nuevamente la determinación de pruebas de función hepática y renal (Tabla 19), encontrando los valores dentro de rangos normales y con resultados similares en ambos grupos, sólo la determinación de colesterol en 138 \pm 46 mg/dL en el Grupo A y 111 \pm 59 mg/dL en el Grupo B, proteínas totales en 4.3 \pm 0.5 g/dL en el Grupo A y 4 \pm 0.7 g/dL en el Grupo B, ALT en 14 \pm 24 UI/L en el Grupo A y 60 \pm 131 UI/L en el Grupo B, y amilasa sérica en 2.9 \pm 1.5 U/L en el Grupo A y 4 \pm 2.7 U/L en el Grupo B presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$); asimismo, el valor de VLDL (en 22 \pm 16 mg/dL en el Grupo A y 14 \pm 12 mg/dL en el Grupo B) mostró diferencias entre grupos con una $p<0.01$ (Tabla 19).

Tabla 19. Pruebas de función hepática y renal al egreso del hospital.

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm SD$	Grupo B $\bar{x} \pm SD$	p*
Colesterol (mg/dL)	138 \pm 46	111 \pm 59	0.011
Triglicéridos (mg/dL)	107 \pm 58	110 \pm 147	0.910
HDL (mg/dL)	29 \pm 8	39 \pm 58	0.222
LDL (mg/dL)	85 \pm 42	73 \pm 38	0.153
VLDL (mg/dL)	22 \pm 16	14 \pm 12	0.009
Glucosa (mg/dL)	85 \pm 28	89 \pm 39	0.534
BUN (mg/dL)	20 \pm 17	15 \pm 15	0.089
Creatinina (mg/dL)	0.8 \pm 0.6	0.8 \pm 1	0.731
Ácido úrico (mg/dL)	4.1 \pm 3	4 \pm 2.8	0.890
Proteínas totales (g/dL)	4.3 \pm 0.5	4 \pm 0.7	0.017
Albúmina (g/dL)	2.5 \pm 0.3	2.5 \pm 0.3	0.816
AST (UI/L)	28 \pm 14	35 \pm 28	0.085
ALT (UI/L)	14 \pm 24	60 \pm 131	0.016
DHL (UI/L)	441 \pm 219	502 \pm 271	0.213
Amilasa (U/L)	2.9 \pm 1.5	4 \pm 2.7	0.020
Fosfatasa alcalina (UI/L)	222 \pm 80	199 \pm 75	0.144
Bilirrubina total (mg/dL)	6.3 \pm 3.7	5.8 \pm 4.5	0.572
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.53 \pm 0.5	0.5 \pm 0.3	0.730

*t de Student significativa p<0.05; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; BUN: nitrógeno en la urea; AST: aspartato amino transferasa; ALT: alanin amino transferasa; DHL: deshidrogenasa láctica.

En relación con la determinación de los electrolitos séricos y la biometría hemática al egreso hospitalario (Tabla 20), los resultados de laboratorio estuvieron dentro de rangos normales para la edad y sin significancia estadística entre ambos grupos, excepto los valores de fósforo, con 3 ± 1 mg/dL en el Grupo A y 4 ± 1 mg/dL en el Grupo B, que sí mostraron diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Tabla 20. Electrolitos séricos y biometría hemática al egreso del hospital.

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm SD$	Grupo B $\bar{x} \pm SD$	p*
Sodio (mmol/L)	137 ± 6	132 ± 19	0.093
Potasio (mmol/L)	4 ± 0.5	4 ± 0.5	0.303
Cloro (mmol/L)	101 ± 14	101 ± 8	0.960
Calcio (mg/dL)	9 ± 1	9 ± 1	0.457
Fósforo (mg/dL)	3 ± 1	4 ± 1	0.017
Magnesio (mg/dL)	2 ± 0.4	2 ± 0.7	0.271
Hemoglobina (g/dL)	13 ± 2.5	13 ± 2.7	0.105
Leucocitos totales (K/uL)	10.3 ± 7	12.3 ± 7	0.171
Neutrófilos (%)	40 ± 13	36 ± 21	0.296
Linfocitos (%)	39 ± 18	38 ± 18	0.752
Plaquetas (K/uL)	218 ± 82	215 ± 77	0.855

*t de Student significativa $p < 0.05$.

Se realizó determinación de gasometría venosa al egreso hospitalario (Tabla 21) obteniendo resultados dentro de los rangos normales para la edad del prematuro, pero con diferencias estadísticamente significativas en todas las variables, excepto en el pH: pH con 7.34 ± 0.04 en el Grupo A y 7.37 ± 0.03 en el Grupo B; PaCO₂ con 38 ± 8

mmHg en el Grupo A y 41 ± 4 mmHg en el Grupo B ($p < 0.05$), HCO_3 con 21 ± 7 mmol/L en el Grupo A y 23 ± 2 mmol/L en el Grupo B ($p < 0.05$), EB con 1.4 ± 2.7 mmol/L en el Grupo A y 0.4 ± 2.4 mmol/L en el Grupo B ($p < 0.001$), lactato con 1.6 ± 1 mmol/L en el Grupo A y 1.1 ± 0.8 mmol/L en el Grupo B ($p < 0.05$).

Tabla 21. Gasometría venosa al egreso del hospital.

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm \text{SD}$	Grupo B $\bar{x} \pm \text{SD}$	p*
pH	7.35 ± 0.04	7.37 ± 0.03	0.124
paCO ₂ (mmHg)	38 ± 8	41 ± 4	0.017
HCO ₃ (mmol/L)	21 ± 7	23 ± 2	0.021
EB (mmol/L)	1.4 ± 2.7	0.4 ± 2.4	0.0005
Lactato (mmol/L)	1.6 ± 1	1.1 ± 0.8	0.039

*t de Student significativa $p < 0.05$; EB: exceso de base.

Además se compararon los días de estancia intrahospitalaria entre ambos grupos (Tabla 22): 21 ± 16 días en el Grupo A y 29 ± 19 días en el Grupo B, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Tabla 22. Comparación de días de estancia hospitalaria en relación con el tipo de NPT utilizada (n=50).

Variable	Grupo A $\bar{x} \pm \text{SD}$	Grupo B $\bar{x} \pm \text{SD}$	p*
Días de estancia hospitalaria	21 ± 16	29 ± 19	0.029

*t de Student significativa $p < 0.05$.

Se registró el número de pacientes que al egreso presentaran un peso igual o superior al percentil 10 (Tabla 23) y se observó un 22% en el Grupo A y un 24% en el Grupo B, siendo el peso de 2.322 ± 321 g en el Grupo A y 2.333 ± 222 g en el Grupo B; estas diferencias no mostraron significancia estadística.

Tabla23. Relación de pacientes que alcanzaron un peso \geq Percentil 10 al egreso hospitalario y comparación según el tipo de NTP utilizada.

Variable		Grupo A	Grupo B	p*
\geq percentil 10 [n (%)]		11 (22%)	12 (24%)	
Peso (g)	$[\bar{x} \pm SD]$	2322 ± 321	2333 ± 222	0.928

*t de Student significativa $p < 0.05$.

DISCUSIÓN

El Hospital Universitario es una Institución pública de tercer nivel de atención y es un hospital de referencia para pacientes con embarazo de alto riesgo.

El Servicio de Neonatología, durante el año que se llevó a cabo este estudio, tuvo 5289 nacimientos; de éstos, 4626 (87.4%) fueron pacientes a término, 634 (12%) fueron prematuros, y sólo 29 (0.54%) fueron post-término. Del total de nacimientos, 470 (8.8%) neonatos ingresaron en la UCIN y 232 (4.3%) ingresaron en la unidad de cuidados intermedios del recién nacido (UCIREN). Del total de nacimientos, 32 pretérminos (0.6%) fueron de ELBW, 70 (1.3%) de VLBW, 396 (7.5%) de PBEG, 4.617 (87.2%) PAEG y 174 (3.3%) PGEG.

La prematuridad es el diagnóstico de ingreso más frecuente en la UCIN y en la UCIREN. Los factores que puedan influir, de forma directa o indirecta, en mejorar su crecimiento y neurodesarrollo se deben llevar a cabo en todas las unidades de cuidado del recién nacido y uno de estos factores es la nutrición.

Una mala nutrición durante los períodos de vulnerabilidad, como lo es la prematuridad, altera el crecimiento del cerebro en desarrollo y puede tener consecuencias permanentes negativas.^{44,95,154} El período de desarrollo más crítico del crecimiento cerebral y de su función se produce durante el tercer trimestre del embarazo y los primeros 2 años de vida postnatal.^{44,45}

Al nacer prematuramente, estos bebés experimentan retrasos significativos en el crecimiento⁵⁴ que repercuten directamente en su desarrollo neurológico^{81,84,140} y son en gran parte debidos a protocolos establecidos en la UCIN, donde no se justifica mantener al neonato con bajas cantidades de nutrientes enterales o parenterales por temores carentes de fundamento científico.

Estudios en humanos han demostrado que los períodos de desnutrición pueden dar lugar a déficits irreversibles en el crecimiento cerebral.⁴³ Lucas *et al.* han demostrado que las primeras semanas de vida son un período crítico para el

desarrollo neurológico en recién nacidos de VLBW, durante el cual la desnutrición tiene efectos negativos muy importantes.^{74,98}

Las necesidades nutricionales de los prematuros con peso inferior a 1500 g suelen ser dependientes de la nutrición parenteral durante la vida postnatal temprana. La alimentación enteral total generalmente se retrasa debido a la gravedad de los problemas médicos asociados con la prematuridad, como la función de pulmón inmaduro (que a menudo requiere la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica) e infecciones. En nuestro estudio, el promedio de días para alcanzar la nutrición enteral total (150 ml/kg/día), fue de 11±8 días en el Grupo A y de 13±9 días en el Grupo B, sin diferencia estadística ($p=0.396$) y el promedio de días para iniciar la nutrición enteral fue de 4±3 días para el Grupo A y 5±4 días para el Grupo B, igualmente sin significancia estadística ($p=0.215$).

La nutrición adecuada de los neonatos durante este período es crítica. Sin embargo, las prácticas nutricionales varían mucho entre las UCIN y a menudo los nutrientes parenterales (principalmente los lípidos y los amino ácidos) se introducen lentamente y con cautela debido a la preocupación de la intolerancia. Esto da lugar a un período de carencia nutricional que es comúnmente aceptado como algo inevitable, pero puede conducir a malnutrición temprana.^{56,154}

Varios estudios han demostrado la seguridad del suministro temprano de los niveles más altos de proteínas y la ingesta de energía sin provocar secuelas clínicas adversas.^{32,82,151,153,156} Recientemente, se ha sugerido la nutrición "temprana y agresiva" parenteral y enteral para prevenir déficits nutricionales.^{152,153,154,179}

En este trabajo, nuestra hipótesis era apoyar la segura tolerancia bioquímica de la administración de 3.5 g/kg/día de aminoácidos y 3.5 g/kg/día de lípidos en la NTP desde el 1er día de vida hasta alcanzar su nutrición enteral total.

Para corroborar la tolerancia bioquímica, se realizaron pruebas de punción hepática y renal, así como mediciones de electrolitos séricos y biometría hemática, además, el equilibrio ácido-básico de los pacientes se determinó mediante gasometrías venosas. Estas determinaciones se hicieron al nacer, a los 3 y 7 días con NTP y antes del egreso de la UCIN.

El inicio temprano de lípidos a 3.5 gr/kg/día y de AA a 3.5 gr/kg/día resultó a nuestro parecer seguro. Las variables de mayor importancia, que se estudiaron para medir la tolerancia a los lípidos al tercer día de iniciada la NTP, fueron: colesterol 118 ± 40 mg/dL en el Grupo A y 109 ± 49 mg/dL en el Grupo B, triglicéridos 151 ± 133 mg/dL en el Grupo A y 138 ± 182 mg/dL en el Grupo B; aún y cuando se observa una tendencia a obtener resultados más elevados en el Grupo A, la comparación de ambos grupos no resultó con significancia estadística en el colesterol ($p=0.308$) ni en el nivel de triglicéridos ($p=0.688$). Continuamos con la medición en el día 7 de NTP y los resultados fueron similares en ambos grupos, no encontrando significancia estadística en colesterol ($p=0.126$) ni en triglicéridos ($p=0.735$).

A pesar de que ya existen estudios que comprueban que las soluciones con AA y lípidos son bien toleradas por los neonatos prematuros durante los primeros días de vida, los requerimientos nutricionales en este momento permanecen poco claros.^{4,60,108}

La administración de AA parenterales de 3.0 a 3.5 g/kg/día en los primeros días de la vida ha demostrado ser seguro y eficaz.^{26,32,122} A pesar de esta evidencia, la ingesta de proteínas en los recién nacidos enfermos o ELBW en el período neonatal precoz sigue siendo limitada debido al temor a la azoemia y a la acidosis metabólica. En nuestro estudio, tomamos gasometrías venosas diariamente, así como niveles de lactato, y en ninguno de los días de NTP con nutrientes altos encontramos acidosis metabólica ni lactacidemia. El lactato en el día 3 de NTP se reportó en 1.5 mmol/L ± 0.9 en el Grupo A y en 1.7 ± 1 mmol/L en el Grupo B, ambos grupos sin

representar significancia estadística ($p=0.290$). En el día 7 de NTP en el Grupo A se reportaron niveles de 1.2 ± 0.6 mmol/L y en el Grupo B 1.6 ± 1 mmol/L con significancia estadística ($p=0.033$), pero sin significado clínico.

Los valores de BUN y la creatinina se comportaron de igual forma en ambos grupos durante el tiempo que duró el estudio y, al comparar ambos resultados, no se evidenció significancia estadística. Algunos autores consideran un nivel elevado de BUN en 28 mg/dL y un nivel elevado de triglicéridos >265 mg/dL.¹⁶⁹ Incluso se reportan reducciones o suspensión de la infusión de AA y/o lípidos al encontrar estos valores de laboratorio.¹⁶⁹ Sin embargo, tanto nuestro estudio como otros no encuentran ninguna relación estadísticamente significativa o clínicamente relevante entre la ingesta de aminoácidos y los valores de BUN.^{125,126} En nuestro estudio, experimentamos aumentos en BUN al tercer día de iniciada la NTP con AA a 3.5 g/kg/día en 20 ± 10 mg/dL vs 17 ± 9 mg/dL sin significancia estadística entre ambos grupos y sin cambios en la creatinina sérica (0.69 ± 0.26 mg/dL en el Grupo A y 0.69 ± 0.24 mg/dL en el Grupo B). El BUN refleja no sólo el aporte de aminoácidos sino también la agudeza de la enfermedad, la función renal del prematuro, la síntesis hepática, y el estado de hidratación;¹ por lo tanto, en ausencia de signos de disfunción renal (disminución del gasto urinario, BUN >40 mg/dL, creatinina >1.5 mg/dL), la cifra de BUN, tomada en cuenta por sí sola sin más parámetros bioquímicos o clínicos, no debiera ser la única razón para suspender el aporte alto de AA.

En relación con el crecimiento, existen conclusiones contradictorias en la literatura, ya que algunos autores no reportan ningún beneficio en el crecimiento al iniciar el aporte de lípidos desde el 1er día de vida vs postergarlo o iniciarlo de forma tardía.^{137,168} En nuestro estudio, no evidenciamos mayor crecimiento ponderal al iniciar los lípidos desde el 1er día de vida y a dosis altas; el peso al egreso fue de 1832 ± 327 g en el Grupo A y 1883 ± 300 g en el Grupo B, al comparar ambos grupos no

evidenciamos significancia estadística. Otro parámetro que medimos fue el perímetro cefálico al egreso, en el Grupo A de $30\pm 2\text{cm}$ y en el Grupo B $31\pm 1\text{cm}$, con significancia estadística ($p<0.005$), además se evidenció un aumento en longitud al egreso en el Grupo B, con un valor ($p=0.001$), aunque no encontramos justificación que apoye estos resultados. La somatometría se realizaba por el servicio de enfermería, el material con el que se tomó el peso, longitud y perímetro cefálico fue el mismo en ambos grupos.

Un meta-análisis de Cochrane incluyendo 5 estudios compararon el inicio de los lípidos en recién nacidos prematuros en los primeros 5 días de vida (inicio temprano) y otro grupo después de los primeros 5 días (inicio tardío).¹³⁷ Los resultados primarios del crecimiento, DBP y muerte no fueron diferentes entre el inicio temprano y tardío.¹³⁷ Una más reciente revisión sistemática y meta-análisis con 5 estudios que comparan la introducción temprana de lípidos intravenosos dentro de los 2 primeros días de vida con una introducción tardía, también mostraron que no hay diferencia en la morbilidad (BPD, enterocolitis necrotizante, sepsis, retinopatía del prematuro o hemorragia intraventricular) o la mortalidad. Estos mismos estudios no reportan ningún beneficio al iniciar los lípidos en forma temprana con respecto a la forma tardía.^{137,168}

En nuestro estudio, las variables de morbilidad fueron las mismas en ambas poblaciones de prematuros: comparamos HIV grado I ($p=0.695$), la presencia de HIV II ($p=0.726$), la persistencia del conducto arterioso ($p=0.085$), ECN IA ($p=0.444$), displasia bronco-pulmonar ($p=0.726$) y desarrollo de sepsis tardía ($p=0.538$); además, no evidenciamos ningún caso de colestasis en nuestra población de estudio; cabe señalar que la colestasis asociada a NTP está directamente relacionada con el número de días con NTP y ésta es más frecuente con el uso de NTP durante más de 15 días. En nuestro trabajo, el promedio de días con NTP fue menor a 15 en ambos grupos: 11

días en el Grupo A y 13 días en el Grupo B, sin diferencia estadísticamente significativa. La mortalidad también fue similar en ambos grupos.

Algunos autores mencionan la necesidad de administrar infusión de insulina para corregir la hiperglucemia que se pudiera presentar en el prematuro extremo, debido al alto riesgo de padecer trastornos de la homeostasis de la glucosa como resultado de la disponibilidad limitada y de la inmadurez para su metabolismo.³⁰ En nuestro estudio, no hubo necesidad de utilizar infusión de insulina; esto podría explicarse debido a que nuestra población de estudio incluyó prematuros con distintos pesos al nacer: peso (g) al nacer 1628 ± 497 vs 1600 ± 491 , y las revisiones publicadas donde se utilizan infusiones de insulina para el control de la glucosa son en pretérminos VLBW (<1500 g).¹⁶⁹

Estudios recientes informan de una mayor incidencia de hipofosfatemia e hipokalemia con administración temprana y a dosis altas de AA y lípidos.^{18,106} A pesar de una mayor ingesta en macronutrientes, la administración de electrolitos suele retrasarse hasta el segundo o tercer día de vida en la UCIN.^{18,55,92,106} La ingesta alta de AA puede inducir al agotamiento progresivo de fosfato y de potasio como resultado de la acelerada síntesis de proteínas.⁸⁵ En el caso de un suministro limitado de fosfato, el fosfato endógeno se moviliza, evidenciando una hipofosfatemia, además existe aumento de las concentraciones de calcio en plasma, una disminución de la excreción urinaria de fosfato y calcio.^{17,85,106,127} En nuestro estudio, se midieron las concentraciones de fosfato, sodio, potasio y calcio, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos al inicio del estudio, durante el estudio, ni al alta.

En neonatos con restricción del crecimiento in-útero (RCIU), el crecimiento de la circunferencia de la cabeza se ha correlacionado con un mayor consumo de energía durante los primeros 10 días de vida y un coeficiente intelectual más alto.²¹ Sin embargo, los efectos directos de la ingesta de energía relacionados con los resultados cognitivos aún no se han demostrado. Aunque una reciente revisión de Cochrane

sugiere que una mayor ingesta de proteínas acelera el aumento de peso en los recién nacidos de bajo peso al nacer, los efectos de la ingesta de proteínas en los resultados cognitivos no se han demostrado.¹²³

Existen estudios que concluyen una clara asociación en el incremento en la ingesta de proteínas y energía con mayores puntuaciones en el índice de desarrollo mental, y una menor probabilidad de restricción del crecimiento en longitud a los 18 meses en los recién nacidos de ELBW.¹⁴⁴

En nuestro trabajo, al analizar el peso al alta en los prematuros con PBEG al nacer, 1712±124 g en el Grupo A y 1711±142 g en el Grupo B, no encontramos significancia estadística, aunque llama la atención la importante diferencia, clínicamente muy relevante, entre las longitudes. La comparación entre ambos grupos, A y B, en el colectivo de prematuros con PAEG al nacer mostró diferencias en longitud ($p=0.001$) y en perímetro cefálico ($p=0.003$), ambas con significancia estadística.

Tres estudios han demostrado que el aumento de la ingesta de proteína y energía en los primeros días de vida resulta en un mejor crecimiento al alta de la UCIN en VLBW (<1,500 g).^{42,100,172} En nuestro estudio, no evidenciamos esta correlación de ingesta proteica alta y mejor peso al egreso. El peso al egreso no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0.412$), incluso el porcentaje de prematuros que, al egreso, alcanzaron o superaron el percentil 10 en peso para su edad corregida fue sólo del 22% en el Grupo A vs 24% en el Grupo B, con valor de $p=0.928$.

Además medimos los días de estancia intrahospitalaria, 21±16 días en el Grupo A y 29±19 días en el Grupo B, que resultaron con significancia estadística ($p<0.05$).

Poindexter *et al.*¹²¹ demostró un mejor crecimiento de la cabeza a la edad corregida de 18 meses asociada con una mayor ingesta de proteína en niños de ELBW.

Sin embargo, un mejor crecimiento de la cabeza no se tradujo en mejores resultados del desarrollo neurológico; no existiendo diferencias en los índices de neurodesarrollo (IDM <70, IDP <70, parálisis cerebral, ceguera o sordera) a la edad corregida de 18 meses entre los recién nacidos que recibían ingestas proteicas altas vs bajas.

Connors *et al.*³⁴ demostraron una asociación entre las puntuaciones de desarrollo más bajas y el peso <percentil 10 a los 2 años en una cohorte de 70 neonatos de ELBW de alto riesgo.³⁴ Ehrenkranz *et al.* demostraron una relación significativa entre la velocidad de crecimiento en el hospital y el neurodesarrollo en 490 neonatos de ELBW. Las menores tasas de aumento de peso y crecimiento de la cabeza se asociaron significativamente con parálisis cerebral, IDM <70 y discapacidad neurológica a la edad corregida de 18 meses.⁵³ Sin embargo, ninguno de estos estudios examinó la ingesta nutricional.

Una clara asociación entre la ingesta enteral temprana y mejores resultados en el neurodesarrollo se ha demostrado en los bebés prematuros más grandes. Lucas *et al.*^{98,99} demostraron mayores puntuaciones cognitivas y motoras en la edad corregida de 18 meses, y un coeficiente intelectual verbal mayor y menores tasas de parálisis cerebral a los 7.5-8.0 años de edad, en recién nacidos prematuros (<1.850 g) alimentados con fórmula para prematuros. La fórmula para prematuros contiene 2 g de proteínas y 336 kJ (80 kcal)/dL *versus* una fórmula de término que contiene 1.45 g de proteínas y 286 kJ (68 kcal)/dL para las primeras 4 semanas de vida. Nuestros prematuros fueron alimentados con leche materna y, de no contar con ella, se alimentaron con lecha para prematuro aportando 24kcal/oz. Los días promedio en alcanzar la vía enteral total fue de 11.9 vs 13.1 (p=0.507).

La alimentación enteral temprana también se retrasa debido a las preocupaciones de que la alimentación agresiva puede conducir a complicaciones, como la enterocolitis necrotizante. Lo reportado en la literatura es alcanzar los

requerimientos nutricionales después de la segunda semana de vida, tal como se evidenció en nuestro estudio. La presencia de ECN fue igual en ambos grupos 22% en el grupo A vs 16% en el grupo B, sin significancia estadística ($p=0.444$).

La asociación entre la ingesta de leche materna y el resultado en el neurodesarrollo no está clara. Furman *et al.* no observaron ningún efecto de la ingesta de leche materna en las primeras 4 semanas de vida sobre el desarrollo cognitivo a los 20 meses, o en los resultados motores, en una cohorte de 98 neonatos con peso <1500 g.⁶² Por el contrario, en una cohorte de 1.035 niños con peso <1000 g, encontraron que aquellos bebés alimentados con leche materna *versus* leche de fórmula durante la hospitalización en la UCIN tenían puntuaciones más altas de IDM a los 18 meses.¹⁷⁰

En nuestro estudio, el 46% de los prematuros del Grupo A fueron alimentados con lactancia materna exclusiva y en el Grupo B el 44%, diferencia sin significancia estadística ($p=0.840$).

Es importante señalar que los estudios de nutrición enteral y sus efectos en el resultado del desarrollo no tienen en cuenta la nutrición en los primeros días y semanas de vida, porque la mayoría de los niños de ELBW no comienzan a alimentarse por vía enteral durante varios días y no llegan a la alimentación enteral total durante las primeras semanas. No hay estudios previos que demuestren claramente los efectos en el desarrollo neurológico en prematuros alimentados en forma parenteral temprana en los primeros días de vida.

Además de los beneficios, puede haber efectos adversos a largo plazo de aumento de la proteína temprana y la ingesta de energía. Estudios recientes^{138,155} sugieren que el rápido crecimiento "catch-up" puede acortar la vida útil mediante el aumento de riesgo cardiovascular, el riesgo de hipertensión, obesidad y diabetes no dependiente de insulina. No sabemos la extensión del efecto.

Es importante continuar con el seguimiento de estos pacientes a través de la consulta de alto riesgo neonatal, para así poder conocer su IDM e IDP a los 18 meses y poder comparar ambas poblaciones de estudio, enriqueciendo estos resultados con pruebas de desarrollo neurológico.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Primera.** El recién nacido prematuro presenta una tolerancia bioquímica segura a la administración alta de nutrientes de 3.5 g/kg/día de aminoácidos y 3.5 g/kg/día de lípidos en la NTP desde el 1er día de vida hasta alcanzar su nutrición enteral total.
- Segunda.** No existen alteraciones bioquímicas, en pruebas de funcionamiento hepático ni renal, al administrar dosis altas de nutrientes lipídicos y de AA en la NTP desde el 1 er día de vida hasta alcanzar los nutrientes enterales totales.
- Tercera.** Las complicaciones propias del prematuro en la UCIN y la mortalidad no se incrementaron al iniciar una NTP con nutrientes altos y de forma temprana.
- Cuarta.** Iniciar la NTP a dosis altas y de forma temprana no evidencia una mayor ganancia de peso, longitud ni perímetro cefálico en el prematuro al egreso, pero sí acorta su estancia intrahospitalaria.
- Quinta.** La ganancia de peso fue igual en ambos grupos de prematuros.
- Sexta.** El seguimiento longitudinal de este grupo de pacientes será de utilidad para comparar IDM e IDP a los 18 meses.

RESUMEN

RESUMEN

Objetivo. Vigilar la tolerancia del neonato pretérmino a la administración temprana y a dosis altas de lípidos y aminoácidos en la NTP desde el nacimiento.

Material y Método. Es un estudio observacional, prospectivo y analítico. Se estudiaron 100 prematuros menores de 35 semanas, se aleatorizaron en **Grupo A** para recibir 3.5 g/kg/día de AA y 3.5 g/kg/día de lípidos en la NTP desde el 1er día de vida postnatal y hasta alcanzar la vía enteral total y en el **Grupo B** para recibir 1 g/kg/día de AA y 1 g/kg/día de lípidos desde el 1er día de vida e incrementar 0.5 g/kg/día de AA y lípidos hasta llegar a 3.5 g/kg/día. El resultado primario era evaluar la tolerancia a la administración temprana a dosis altas de lípidos y AA desde el nacimiento y los resultados secundarios fueron correlacionar las variables bioquímicas y valorar el impacto en el crecimiento al egreso.

Resultados. El peso al egreso entre ambos grupos no tuvo diferencia estadística, el peso en el Grupo A es de 1831 ± 327 g y 1883 ± 300 g para el Grupo B, la longitud al alta en el Grupo A 41 ± 2 cm y 43 ± 2 cm en el Grupo B con una $p < 0.001$ estadísticamente significativa. El perímetro cefálico al egreso fue de 30 ± 2 cm para el Grupo A y 31 ± 1 cm en el Grupo B con una $p = 0.003$ siendo la diferencia estadísticamente significativa. Las determinaciones bioquímicas no presentaron significancia estadística. Las complicaciones en la UCIN y la mortalidad fue similar en ambos grupos. Los días de estancia intrahospitalaria fueron menores en el Grupo A, (21 ± 16 días) que en el Grupo B (29 ± 19 días) ($p < 0.05$).

Conclusiones. Iniciar la NTP a dosis altas y de forma temprana no evidencia una mayor ganancia de peso, longitud ni perímetro cefálico en el prematuro al egreso. No existen alteraciones bioquímicas, en pruebas de funcionamiento hepático ni renal, al administrar dosis altas de nutrientes lipídicos y de AA desde el nacimiento hasta

alcanzar los nutrientes enterales totales. La administración de NTP con nutrientes altos y de forma temprana, parece una opción segura y bien tolerada en prematuros.

Palabras claves: nutrición parenteral, crecimiento, prematuro.

SUMMARY

SUMMARY

Objective. Monitor preterm neonate tolerance to early administration of parenteral nutrition with high doses of lipids and amino acids starting from birth.

Material and Method. It is an observational, prospective, analytical study. 100 infants <35 weeks were randomized to receive 3.5 g/kg/day of AA and 3.5 g/kg/day of lipids in the parenteral nutrition starting from birth to reach full enteral feeds, **Group A** and **Group B** to receive 1 g/kg/day of AA and 1g/kg/day of lipid starting from birth and increase 0.5g/kg/day AA and lipid up to 3.5 g/kg/day. The primary outcome was to assess the tolerance to early administration of parenteral nutrition with high doses of lipids and amino acids starting from birth, secondary outcomes were to correlate biochemical variables and to evaluate the impact on growth rates.

Results. Growth outcomes had no statistical difference, weight in Group A was 1831 ± 327 g and 1883 ± 300 g for Group B ($p=0.412$), length in Group A 41 ± 2 cm and 43 ± 2 cm in Group B with a statistically significant $p<0.001$, head circumference was 30 ± 2 cm for Group A and 31 ± 1 cm in Group B with $p<0.005$ also statistically significant. Biochemical variables showed no significance. Complications at the NICU and mortality rate were similar in both groups. The hospital stay was less in Group A 21 ± 16 days and 29 ± 19 days in Grupo B ($p<0.05$).

Conclusions. Early initiation of parenteral nutrition with high-dose AA and lipid were well tolerated however growth outcomes had no statistical differences. No biochemical abnormalities in liver tests or renal function when giving high doses of lipid nutrients and AA starting from birth up to the total enteral feeds. The administration with high early nutrients, it seems a safe choice and well tolerated in preterm infants.

Keywords: parenteral nutrition, growth, premature.

REFERENCIAS

1. **Adamkin DH.** Early total parenteral nutrition in very low birthweight infants: is it safe? Is it worth it? *J Pediatr* 2013;163(3):622-624.
2. **Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M.** A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87(2):163-168.
3. **American Academy of Pediatrics CoN.** Nutritional needs of the preterm infant. In: Pediatric Nutrition Handbook. Village EG (ed). IL: American Academy of Pediatrics; 2004.
4. **Anderson TL, Muttart CR, Bieber MA, Nicholson JF, Heird WC.** A controlled trial of glucose versus glucose and amino acids in premature infants. *Journal Pediatr* 1979;94(6):947-951.
5. **Anderson D, Pittard WB.** Parenteral nutrition for neonates.. In: Parenteral nutrition for neonates [Internet]. New York, NY: International Thompson Publishing; 1997, pp:301-314.
6. **Auestad N, Halter R, Hall RT, Blatter M, Bogle ML, Burks W, Erickson JR, Fitzgerald KM, Dobson V, Innis SM, Singer LT, Montalto MB, Jacobs JR, Qiu W, Bornstein MH.** Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study. *Pediatrics* 2001;108(2):372-381.
7. **Auestad N, Scott DT, Janowsky JS, Jacobsen C, Carroll RE, Montalto MB, Halter R, Qiu W, Jacobs JR, Connor WE, Connor SL, Taylor JA, Neuringer M, Fitzgerald KM, Hall RT.** Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics* 2003;112(3):e177-183.
8. **Auestad N, Stockard-Sullivan J, Innis SM, Korsak R, Edmond J.** Auditory brainstem evoked response in juvenile rats fed rat milk formulas with high docosahexaenoic acid. *Nutr Neurosci* 2003;6(6):335-341.
9. **Bartley JHNS, Frank M, Bhatia J.** Inadvertent sodium load in the first 5 days of life in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2004;24:593.
10. **Baumgart S, Costarino AT.** Water and electrolyte metabolism of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27(1):131-146.
11. **Baumgart S, Langman CB, Sosulski R, Fox WW, Polin RA.** Fluid, electrolyte, and glucose maintenance in the very low birth weight infant. *Clin pediatr* 1982;21(4):199-206.
12. **Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T.** Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187(1):1-7.
13. **Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W.** Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med* 1980;302(11):598-604.

14. **Bhatia J.** Fluid and electrolyte management in the very low birth weight neonate. *J Perinatol* 2006;26(suppl 1):19-21.
15. **Bland RD, McMillan DD, Bressack MA, Dong L.** Clearance of liquid from lungs of newborn rabbits. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1980;49(2):171-177.
16. **Bloom BT, Mulligan J, Arnold C, Ellis S, Moffitt S, Rivera A, Kunamneni S, Thomas P, Clark RH, Peabody J.** Improving growth of very low birth weight infants in the first 28 days. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):8-14.
17. **Boehm G, Kirchner B.** Calcium and phosphorus homeostasis of hypotrophic newborn infants fed breast milk. *Pediatr Padol* 1988;23(4):285-292.
18. **Bonsante F, Iacobelli S, Chantegret C, Martin D, Gouyon JB.** The effect of parenteral nitrogen and energy intake on electrolyte balance in the preterm infant. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(10):1088-1093.
19. **Bottino M, Cowett RM, Sinclair JC.** Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD007453.
20. **Bourre JM, Francois M, Youyou A, Dumont O, Piciotti M, Pascal G, Durand G.** The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr* 1989;119(12):1880-1892.
21. **Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ.** Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr* 2003;142(5):463-468.
22. **Brans YW.** Parenteral nutrition of the very low birth weight neonate: a critical view. *Clin Perinatol* 1977;4(2):367-376.
23. **Brans YW, Andrew DS, Carrillo DW, Dutton EP, Menchaca EM, Puleo-Schepke BA.** Tolerance of fat emulsions in very-low-birth-weight neonates. *Am J Dis Child* 1988;142(2):145-152.
24. **Brans YW, Dutton EB, Andrew DS, Menchaca EM, West DL.** Fat emulsion tolerance in very low birth weight neonates: effect on diffusion of oxygen in the lungs and on blood pH. *Pediatrics* 1986;78(1):79-84.
25. **Brown MR, Thunberg BJ, Golub L, Maniscalco WM, Cox C, Shapiro DL.** Decreased cholestasis with enteral instead of intravenous protein in the very low-birth-weight infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9(1):21-27.
26. **Burattini I, Bellagamba MP, Spagnoli C, D'Ascenzo R, Mazzoni N, Peretti A, Cogo PE, Carnielli VP; Marche Neonatal Network.** Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 2013;163(5):1278-1282 e1.
27. **Carlson SE, Werkman SH, Tolley EA.** Effect of long-chain n-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Clin Nutr* 1996;63(5):687-697.

28. **Carlson SJ, Ziegler EE.** Nutrient intakes and growth of very low birth weight infants. *J Perinatol* 1998;18(4):252-258.
29. **Cazacu AFJ, Schanler RJ.** We are inadequately nourishing healthy low birth weight infants. *Pediatr Res* 2001;49:343A.
30. **Chacko SK, Ordonez J, Sauer PJ, Sunehag AL.** Gluconeogenesis is not regulated by either glucose or insulin in extremely low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr* 2011;158(6):891-896.
31. **Christmann V, Visser R, Engelkes M, de Grauw AM, van Goudoever JB, van Heijst AF.** The enigma to achieve normal postnatal growth in preterm infants--using parenteral or enteral nutrition? *Acta Paediatr* 2013;102(5):471-479.
32. **Clark RH, Chace DH, Spitzer AR; Pediatric Amino Acid Study Group.** Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;120(6):1286-1296.
33. **Clark RH, Thomas P, Peabody J.** Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111(5):986-990.
34. **Connors JM, O'Callaghan MJ, Burns YR, Gray PH, Tudehope DI, Mohay H, Rogers YM.** The influence of growth on development outcome in extremely low birthweight infants at 2 years of age. *J Paediatr Child Health* 1999;35(1):37-41.
35. **Costarino A, Baumgart S.** Modern fluid and electrolyte management of the critically ill premature infant. *Pediatr Clin North Am* 1986;33(1):153-178.
36. **Costarino AT Jr, Gruskay JA, Corcoran L, Polin RA, Baumgart S.** Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic trial. *J Pediatr* 1992;120(1):99-106.
37. **Darlow BA, Austin NC.** Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD003312.
38. **de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M.** Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *Arch Surg* 2010;145(6):547-551.
39. **de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM.** The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49(1):1-6.
40. **Denne SC.** Regulation of proteolysis and optimal protein accretion in extremely premature newborns. *Am J Clin Nutr* 2007;85(2):621S-624S.
41. **Denno R, Rounds JD, Faris R, Holejko LB, Wilmore DW.** Glutamine-enriched total parenteral nutrition enhances plasma glutathione in the resting state. *J Surg Res* 1996;61(1):35-38.
42. **Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Larguia AM.** Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2006;26(7):436-442.

43. **Dobbing J.** Nutritional growth restrictions and the nervous system. In: *The Molecular Basis of Neuropathology*. Davison AN, Thompson RHS (ed). London: Edward Arnold; 1981. pp:221–233.
44. **Dobbing J, Sands J.** Vulnerability of developing brain. IX. The effect of nutritional growth retardation on the timing of the brain growth-spurt. *Biol Neonate* 1971;19(4):363-378.
45. **Dobbing J, Sands J.** Quantitative growth and development of human brain. *Arch Dis Child* 1973;48(10):757-767.
46. **Driscoll M, Driscoll DF.** Calculating aluminum content in total parenteral nutrition admixtures. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(3):312-315.
47. **Driscoll JM Jr, Heird WC, Schullinger JN, Gongaware RD, Winters RW.** Total intravenous alimentation in low-birth-weight infants: a preliminary report. *J Pediatr* 1972;81(1):145-153.
48. **Dunham B, Marcuard S, Khazanie PG, Meade G, Craft T, Nichols K.** The solubility of calcium and phosphorus in neonatal total parenteral nutrition solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15(6):608-11.
49. **Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA.** Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003;27(4):302-310.
50. **Ehrenkranz RA.** Growth outcomes of very low-birth weight infants in the newborn intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000;27(2):325-345.
51. **Ehrenkranz RA.** Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? *Semin Perinatol* 2007;31(2):48-55.
52. **Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, Oh W; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.** Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res* 2011;69(6):522-529.
53. **Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK.** Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117(4):1253-1261.
54. **Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Katsikiotis V, Tyson JE, Oh W, Shankaran S, Bauer CR, Korones SB, Stoll BJ, Stevenson DK, Papile LA.** Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104(2):280-289.
55. **Elstgeest LE, Martens SE, Lopriore E, Walther FJ, te Pas AB.** Does parenteral nutrition influence electrolyte and fluid balance in preterm infants in the first days after birth? *PloS One* 2010;5(2):e9033.
56. **Embleton NE, Pang N, Cooke RJ.** Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107(2):270-273.

-
57. **Erikson KM, Thompson K, Aschner J, Aschner M.** Manganese neurotoxicity: a focus on the neonate. *Pharmacol Ther* 2007;113(2):369-377.
 58. **Fewtrell MS, Bishop NJ, Edmonds CJ, Isaacs EB, Lucas A.** Aluminum exposure from parenteral nutrition in preterm infants: bone health at 15-year follow-up. *Pediatrics* 2009;124(5):1372-1379.
 59. **Fitzgerald KA, MacKay MW.** Calcium and phosphate solubility in neonatal parenteral nutrient solutions containing TrophAmine. *Am J Hosp Pharm* 1986;43(1):88-93.
 60. **Forsyth JS, Murdock N, Crichton A.** Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. III. Randomised study of energy substrate utilisation, nitrogen balance, and carbon dioxide production. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73(1):F13-16.
 61. **Friedman Z, Danon A, Stahlman MT, Oates JA.** Rapid onset of essential fatty acid deficiency in the newborn. *Pediatrics* 1976;58(5):640-649.
 62. **Furman L, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor HG, Minich N, Hack M.** The effect of neonatal maternal milk feeding on the neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants. *J Dev Behav Pediatr* 2004;25(4):247-253.
 63. **Gilbertson N, Kovar IZ, Cox DJ, Crowe L, Palmer NT.** Introduction of intravenous lipid administration on the first day of life in the very low birth weight neonate. *J Pediatr* 1991;119(4):615-623.
 64. **Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, Tsang RC.** Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988;48(5):1324-1342.
 65. **Greene HL, Hazlett D, Demaree R.** Relationship between Intralipid-induced hyperlipemia and pulmonary function. *Am J Clin Nutr* 1976;29(2):127-135.
 66. **Groh-Wargo S, Thompson M, Cox JH.** Parenteral nutrition. In: Pediatric Nutrition Practice Guide. [Internet]. Chicago, IL, 2009.pp:29-63.
 67. **Gutcher GR, Farrell PM.** Intravenous infusion of lipid for the prevention of essential fatty acid deficiency in premature infants. *Am J Clin Nutr* 1991;54(6):1024-1028.
 68. **Hack M, Fanaroff AA.** Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* 2000;5(2):89-106.
 69. **Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E.** Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* 2003;112(1):e30-38.
 70. **Harding R.** Fetal lung fluid. In: Fetal and Neonatal Body Fluids: The Scientific Basis for Clinical Practice. Brace RA RM, Robillard JE (ed). New York: Perinatology Press; 1989. pp:41-64.
 71. **Hartnoll G, Betremieux P, Modi N.** Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25 to 30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82(1):F24-8.

72. **Hay WW Jr.** Intravenous nutrition of the very preterm neonate. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(449):47-56.
73. **Hay WW.** Early postnatal nutritional requirements of the very preterm infant based on a presentation at the NICHD-AAP workshop on research in neonatology. *J Perinatol* 2006;26 Suppl 2:S13-18.
74. **Hay WW Jr, Lucas A, Heird WC, Ziegler E, Levin E, Grave GD, Catz CS, Yaffe SJ.** Workshop summary: nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1999;104(6):1360-1368.
75. **Heird WC, Dell RB, Helms RA, Greene HL, Ament ME, Karna P, Storm MC.** Amino acid mixture designed to maintain normal plasma amino acid patterns in infants and children requiring parenteral nutrition. *Pediatrics* 1987;80(3):401-408.
76. **Heird WC, Driscoll JM Jr, Schullinger JN, Grebin B, Winters RW.** Intravenous alimentation in pediatric patients. *J Pediatr* 1972;80(3):351-372.
77. **Heird WC, Hay W, Helms RA, Storm MC, Kashyap S, Dell RB.** Pediatric parenteral amino acid mixture in low birth weight infants. *Pediatrics* 1988;81(1):41-50.
78. **Helms RA, Christensen ML, Mauer EC, Storm MC.** Comparison of a pediatric versus standard amino acid formulation in preterm neonates requiring parenteral nutrition. *J Pediatr* 1987;110(3):466-470.
79. **Hicks W, Hardy G.** Phosphate supplementation for hypophosphataemia and parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4(3):227-233.
80. **Hsieh MH, Pai W, Tseng HI, Yang SN, Lu CC, Chen HL.** Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. *Pediatr Neonatol* 2009;50(5):202-207.
81. **Huppi PS.** Nutrition for the brain: commentary on the article by Isaacs et al. on page 308. *Pediatr Res* 2008;63(3):229-231.
82. **Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW.** Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004;24(8):482-486.
83. **Innis SM.** Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res* 1991;30(1):39-103.
84. **Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, Chong WK, Quinn BT, Fischl BR, Lucas A.** The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res* 2008;63(3):308-314.
85. **Jamin A, D'Inca R, Le Floc'h N, Kuster A, Orsonneau JL, Darmaun D, Boudry G, Le Huërou-Luron I, Sève B, Gras-Le Guen C.** Fatal effects of a neonatal high-protein diet in low-birth-weight piglets used as a model of intrauterine growth restriction. *Neonatology* 2010;97(4):321-328.
86. **Jones MO, Pierro A, Hammond P, Nunn A, Lloyd DA.** Glucose utilization in the surgical newborn infant receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1993;28(9):1121-1125.

-
87. **Kalhan SC, Kilic I.** Carbohydrate as nutrient in the infant and child: range of acceptable intake. *Eur J Clin Nutr* 1999;53 Suppl 1:S94-100.
 88. **Kao LC, Cheng MH, Warburton D.** Triglycerides, free fatty acids, free fatty acids/albumin molar ratio, and cholesterol levels in serum of neonates receiving long-term lipid infusions: controlled trial of continuous and intermittent regimens. *J Pediatr* 1984;104(3):429-435.
 89. **Kien CL, Ganther HE.** Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1983;37(2):319-328.
 90. **Kitterman JA, Ballard PL, Clements JA, Mescher EJ, Tooley WH.** Tracheal fluid in fetal lambs: spontaneous decrease prior to birth. *J appl physiol respir environ and exerc physiol* 1979;47(5):985-989.
 91. **Klein CJ.** Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 2002;132(6 Suppl 1):1395S-1577S.
 92. **Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR).** 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41 Suppl 2:S1-87.
 93. **Laptook AR, O'Shea TM, Shankaran S, Bhaskar B; NICHD Neonatal Network.** Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics* 2005;115(3):673-680.
 94. **Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK.** Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107(1):E1.
 95. **Levitsky DA, Strupp BJ.** Malnutrition and the brain: changing concepts, changing concerns. *J Nutr* 1995;125(8 Suppl):2212S-2220S.
 96. **Lockitch G, Jacobson B, Quigley G, Dison P, Pendray M.** Selenium deficiency in low birth weight neonates: an unrecognized problem. *J Pediatr* 1989;114(5):865-870.
 97. **Lorenz JM, Kleinman LI, Ahmed G, Markarian K.** Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1995;96(3):484-489.
 98. **Lucas A, Morley R, Cole TJ.** Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998;317(7171):1481-1487.

99. **Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM, Lucas PJ, Crowle P, Pearce R, Boon AJ, Powell R.** Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet* 1990;335(8704):1477-1481.
100. **Maggio L, Cota F, Gallini F, Lauriola V, Zecca C, Romagnoli C.** Effects of high versus standard early protein intake on growth of extremely low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(1):124-129.
101. **Malloy MH, Rassin DK, Richardson CJ.** Total parenteral nutrition in sick preterm infants: effects of cysteine supplementation with nitrogen intakes of 240 and 400 mg/kg/day. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3(2):239-244.
102. **Maloney JE.** Preparation of the respiratory system for the early neonatal period. *J Dev Physiol* 1984;6(1):21-30.
103. **Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, McCormick MC, Leviton A; Extremely Low Gestational Age Newborns Study Investigators.** Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009;124(2):649-657.
104. **Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J.** State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother* 2010;44(4):688-700.
105. **Mitton SG.** Amino acids and lipid in total parenteral nutrition for the newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18(1):25-31.
106. **Moltu SJ, Strommen K, Blakstad EW, Almaas AN, Westerberg AC, Braekke K, Rønnestad A, Nakstad B, Berg JP, Veierød MB, Haaland K, Iversen PO, Drevon CA.** Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia--a randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 2013;32(2):207-212.
107. **Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR.** Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;97(4):816-826.
108. **Murdock N, Crighton A, Nelson LM, Forsyth JS.** Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. II. Randomised study of biochemical tolerance of intravenous glucose, amino acids, and lipid. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73(1):F8-12.
109. **Neu J.** Is it time to stop starving premature infants? *J Perinatol* 2009;29(6):399-400.
110. **Nose O, Tipton JR, Ament ME, Yabuuchi H.** Effect of the energy source on changes in energy expenditure, respiratory quotient, and nitrogen balance during total parenteral nutrition in children. *Pediatr Res* 1987;21(6):538-541.
111. **Nutrition Co.** Nutritional needs of the preterm infant. In: Pediatric Nutrition Handbook. Kleinman RE (ed). 6th ed. USA: American Academy of Pediatrics; 2009. pp:83.
112. **O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, Connor WE, Connor SL, Fitzgerald K, Groh-Wargo S, Hartmann EE, Jacobs J, Janowsky J, Lucas A, Margeson D, Mena P, Neuringer M, Nesin M, Singer L, Stephenson T, Szabo J, Zemon V; Ross**

- Preterm Lipid Study.** Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics* 2001;108(2):359-371.
113. **Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H.** Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92(4):529-534.
 114. **Parikh MJ, Dumas G, Silvestri A, Bistran BR, Driscoll DF.** Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62(11):1177-1183.
 115. **Parish A, Bhatia, J.** Nutritional considerations in the intensive care unit: neonatal issues. In: Nutritional Considerations in the Intensive Care Unit 2002. Shikora SA MR, Schwaitzberg SD (eds). Iowa: Science, Rationale and Practice; 2002. pp:297-309.
 116. **Periera GR, Fox WW, Stanley CA, Baker L, Schwartz JG.** Decreased oxygenation and hyperlipemia during intravenous fat infusions in premature infants. *Pediatrics* 1980;66(1):26-30.
 117. **Perks AM, Cassin S.** The effects of arginine vasopressin and epinephrine on lung liquid production in fetal goats. *Can J Physiol Pharmacol* 1989;67(5):491-498.
 118. **Peterson J, Bihain BE, Bengtsson-Olivecrona G, Deckelbaum RJ, Carpentier YA, Olivecrona T.** Fatty acid control of lipoprotein lipase: a link between energy metabolism and lipid transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(3):909-913.
 119. **Pierro A, Carnielli V, Filler RM, Smith J, Heim T.** Characteristics of protein sparing effect of total parenteral nutrition in the surgical infant. *J Pediatr Surg* 1988;23(6):538-542.
 120. **Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Wright LL, Poole WK, Oh W, Bauer CR, Papile LA, Tyson JE, Carlo WA, Laptook AR, Narendran V, Stevenson DK, Fanaroff AA, Korones SB, Shankaran S, Finer NN, Lemons JA; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.** Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113(5):1209-1215.
 121. **Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA, National Institute of Child H, Human Development Neonatal Research N.** Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2006;148(3):300-305.
 122. **Porcelli Jr PJ, Sisk PM.** Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during early postnatal life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(2):174-179.
 123. **Premji SS, Fenton TR, Sauve RS.** Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1):CD003959.

124. **Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, Robinson EM, Zhou J, Duggan C, Gura KM.** Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009;250(3):395-402.
125. **Radmacher PG, Lewis SL, Adamkin DH.** Early amino acids and the metabolic response of ELBW infants (< or = 1000 g) in three time periods. *J Perinatol* 2009;29(6):433-437.
126. **Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, Thureen PJ.** Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250 g. *J Perinatol* 2005;25(2):130-133.
127. **Rigo J, Pieltain C, Viellevoye R, Bagnoli F.** Calcium and Phosphorus Homeostasis: Pathophysiology. *Neonatology* 2012:333-353.
128. **Rivera A Jr, Bell EF, Bier DM.** Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res* 1993;33(2):106-111.
129. **Roberts SA, Ball RO, Filler RM, Moore AM, Pencharz PB.** Phenylalanine and tyrosine metabolism in neonates receiving parenteral nutrition differing in pattern of amino acids. *Pediatr Res* 1998;44(6):907-914.
130. **Roggero P, Gianni ML, Morlacchi L, Piemontese P, Liotto N, Taroni F, Mosca F.** Blood urea nitrogen concentrations in low-birth-weight preterm infants during parenteral and enteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(2):213-215.
131. **Rutter N, Hull D.** Water loss from the skin of term and preterm babies. *Arch Dis Child* 1979;54(11):858-868.
132. **Saini J, MacMahon P, Morgan JB, Kovar IZ.** Early parenteral feeding of amino acids. *Arch Dis Child* 1989;64(10):1362-1366.
133. **Schanler RJ.** Parenteral nutrition in premature infants. USA: Wolters Kluwer Health; 2014.
134. **Schanler RJ, Shulman RJ, Prestridge LL.** Parenteral nutrient needs of very low birth weight infants. *J Pediatr* 1994;125(6):961-968.
135. **Shaffer SG, Meade VM.** Sodium balance and extracellular volume regulation in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1989;115(2):285-290.
136. **Shulman RJ, Phillips S.** Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(5):587-607.
137. **Simmer K, Rao SC.** Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD005256.
138. **Singhal A, Lucas A.** Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004;363(9421):1642-1645.
139. **Slama M, Andre C, Huon C, Antoun H, Adamsbaum C.** Radiological analysis of hyaline membrane disease after exogenous surfactant treatment. *Pediatr Radiol* 1999;29(1):56-60.
140. **Smart JL.** Vulnerability of developing brain to undernutrition. *Ups J Med Sci Suppl* 1990;48:21-41.

141. **Soghier LM, Brion LP.** Cysteine, cystine or N-acetylcysteine supplementation in parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD004869.
142. **Spahr RC, Klein AM, Brown DR, Holzman IR, MacDonald HM.** Fluid administration and bronchopulmonary dysplasia. The lack of an association. *Am J Dis Child* 1980;134(10):958-960.
143. **Spear ML, Stahl GE, Hamosh M, McNelis WG, Richardson LL, Spence V, Polin RA, Pereira GR, Hamosh P.** Effect of heparin dose and infusion rate on lipid clearance and bilirubin binding in premature infants receiving intravenous fat emulsions. *J Pediatr* 1988;112(1):94-98.
144. **Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, Nye J, Vohr BR.** First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123(5):1337-1343.
145. **Steward DK, Pridham KF.** Growth patterns of extremely low-birth-weight hospitalized preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2002;31(1):57-65.
146. **Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK.** Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110(2):285-291.
147. **Sunehag A, Ewald U, Larsson A, Gustafsson J.** Glucose production rate in extremely immature neonates (< 28 weeks) studied by use of deuterated glucose. *Pediatr Res* 1993;33(2):97-100.
148. **Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ, Reeds PJ, Bier DM.** Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes* 1999;48(4):791-800.
149. **Tan MJ, Cooke RW.** Improving head growth in very preterm infants--a randomised controlled trial I: neonatal outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(5):F337-341.
150. **te Braake FW, Schierbeek H, Vermes A, Huijmans JG, van Goudoever JB.** High-dose cysteine administration does not increase synthesis of the antioxidant glutathione preterm infants. *Pediatrics* 2009;124(5):e978-984.
151. **te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, Huijmans JG, van Goudoever JB.** Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr* 2005;147(4):457-461.
152. **Thureen PJ.** Early aggressive nutrition in the neonate. *Pediatr Rev* 1999;20(9):e45-55.
153. **Thureen PJ, Anderson AH, Baron KA, Melara DL, Hay WW Jr, Fennessey PV.** Protein balance in the first week of life in ventilated neonates receiving parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1998;68(5):1128-1135.
154. **Thureen PJ, Hay WW Jr.** Early aggressive nutrition in preterm infants. *Semin Neonatol* 2001;6(5):403-415.

155. **Thureen P, Heird WC.** Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant. *Pediatr Res* 2005;57(5):95R-98R.
156. **Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW Jr.** Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003;53(1):24-32.
157. **Thureen PJ, Phillips RE, Baron KA, DeMarie MP, Hay WW Jr.** Direct measurement of the energy expenditure of physical activity in preterm infants. *J Appl Physiol* 1998;85(1):223-230.
158. **Tijerina-Torres CY, Rodríguez-Balderrama I, Gallegos-Dávila JA, Cavazos-Elizondo M, Romero-Rocha JA.** Sepsis Neonatal Intrahospitalaria. Incidencia y Factores de Riesgo. *Rev Med Inst Mexdel Seguro Soc* 2011;49(6):643-648.
159. **Tsang RCLA.** Nutritional Needs of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines. Baltimore M, editor 1993.
160. **Tubman TR, Thompson SW, McGuire W.** Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD001457.
161. **Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK, Gulati P, Hayes J, Lore P, Puthoff T, Dumm M, Jones A, Collins K, Curtiss J, Hutson K, Clark K, Welty S.** Early amino-acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol* 2009;29(6):428-432.
162. **Valentine CJ, Puthoff TD.** Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. *Nutr Clin Pract* 2007;22(2):183-193.
163. **Van Caillie-Bertrand M, Degenhart HJ, Fernandes J.** Selenium status of infants on nutritional support. *Acta Paediatr Scand* 1984;73(6):816-819.
164. **Van Goudoever JB, Colen T, Wattimena JL, Huijmans JG, Carnielli VP, Sauer PJ.** Immediate commencement of amino acid supplementation in preterm infants: effect on serum amino acid concentrations and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr* 1995;127(3):458-465.
165. **Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Timmerman M, Huijmans JG, Langer K, Carnielli VP, Sauer PJ.** Amino acid solutions for premature neonates during the first week of life: the role of N-acetyl-L-cysteine and N-acetyl-L-tyrosine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994;18(5):404-408.
166. **Van Marter LJ, Pagano M, Allred EN, Leviton A, Kuban KC.** Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices. *J Pediatr* 1992;120(6):938-946.
167. **Vina J, Vento M, Garcia-Sala F, Puertes IR, Gasco E, Sastre J, Asensi M, Pallardó FV.** L-cysteine and glutathione metabolism are impaired in premature infants due to cystathionase deficiency. *Am J Clin Nutr* 1995;61(5):1067-1069.
168. **Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, van den Akker CH, van Goudoever JB.** Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants--early introduction of

- lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;96(2):255-268.
169. **Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, van den Akker CH, Dorst K, Wattimena JL, Vermes A, Schierbeek H, van Goudoever JB.** Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr* 2013;163(3):638-44 e1-5.
 170. **Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright LL, Langer JC, Poole WK; NICHD Neonatal Research Network.** Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* 2006;118(1):e115-123.
 171. **Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, Everette R, Peters N, Miller N, Muran G, Auten K, Newman N, Rowan G, Grisby C, Arnell K, Miller L, Ball B, McDavid G; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.** Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004;114(5):1305-1311.
 172. **Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA.** Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Childfetal Neonatal Ed* 1997;77(1):F4-11.
 173. **Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M.** Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115(4):997-1003.
 174. **Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, Hack M.** Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007;119(1):37-45.
 175. **Zelikovic I, Chesney RW, Friedman AL, Ahlfors CE.** Taurine depletion in very low birth weight infants receiving prolonged total parenteral nutrition: role of renal immaturity. *J Pediatr* 1990;116(2):301-306.
 176. **Ziegler EE.** Protein in premature feeding. *Nutrition* 1994;10(1):69-71.
 177. **Ziegler EE, Carlson SJ.** Early nutrition of very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(3):191-197.
 178. **Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ.** Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976;40(4):329-341.
 179. **Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ.** Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol* 2002;29(2):225-244.
 180. **Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH.** Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. *J Pediatr* 1981;99(1):115-120.
 181. **Zlotkin SH, Buchanan BE.** Meeting zinc and copper intake requirements in the parenterally fed preterm and full-term infant. *J Pediatr* 1983;103(3):441-446.